



**Facultad de Ciencias  
Departamento de Química Orgánica**

**LIGANDOS FESULPHOS EN ADICIONES  
ENANTIOSELECTIVAS A *N*-SULFONIL IMINAS:  
REACCIÓN DE MANNICH Y MANNICH VINÍLOGA**

**Álvaro Salvador González**

Directores: Dr. Juan Carlos Carretero González  
Catedrático (UAM)

Dr. Ramón Gómez Arrayás  
Profesor Titular (UAM)

Madrid, 2010



Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Catedrático Juan Carlos Carretero González y del Profesor Titular Ramón Gómez Arrayás.

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia (CTQ2006-01121), la Comunidad de Madrid (GR/MAT/0016/2004) y la Consejería de Educación de la Comunidad Autónoma de Madrid (UAM/CAM, 08/PPQ/001) y (CCG06-UAM/PPQ-0557). Durante la realización de esta Tesis he disfrutado de una beca predoctoral (FPI) del Ministerio de Ciencia y Tecnología (2004-2008).





## ABREVIATURAS EMPLEADAS

Para esta memoria se han utilizado las abreviaturas y acrónimos comunes en química orgánica y organometálica siguiendo las recomendaciones de *Guidelines for Authors J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 17A.

Ac:	Acetilo
AL:	Ácido de Lewis
Ar:	Aromático
BARF:	[tetra-(3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )]borato sódico
Binap:	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Binol:	2,2'-1,1'-Bi-2-naftol
Bn:	Bencilo
Boc:	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Box:	Bisoxazolina
cat:	Catalítico
Cbz:	Carbobenciloxi
Chiraphos:	2,3-Bis(difenilfosfino)butano
Conv:	Conversión
Cosulphos:	Sulfenilfosfinocobaltoceno
Cp:	Ciclopentadienilo
Cy:	Ciclohexilo
DCE:	1,2-Dicloroetano
Diop:	<i>trans</i> -4,5-Bis[(difenilfosfino)metil]-2,2'-dimetildioxolano
DIPA:	Diisopropilamina
DMF:	Dimetilformamida
DME:	1,2-Dimetoxietano
DMPU:	<i>N,N</i> -dimetilpropionil urea
DMSO:	Dimetil sulfóxido
DPPBA:	<i>N,N'</i> -bis(2'-difenilfosfinobenzoil)1,2-ciclohexildiamina
DuPhos:	1,2-bis(fosfolano)benceno
E:	Grupo atractor de electrones
E <sup>+</sup> :	Electrófilo

ee:	Exceso enantiomérico
equiv:	Equivalente(s)
Fesulphos:	Sulfenilfosfinoferroceno
Fur:	Furilo
KHMDS:	Hexametildisilazano de potasio
HMPA:	Hexametilfosforamida
HOMO:	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC:	Cromatografía líquida de alta presión
L*:	Ligando quiral
LDA:	Diisopropilamiduro de litio
LICA:	Isopropilciclohexilamiduro de litio
<i>m</i> -CPBA:	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
MS:	Tamiz molecular
Ms:	Mesilo
Naft:	Naftilo
NMI:	<i>N</i> -metilimidazol
NOE:	Efecto nuclear Overhauser
NR:	No reacción
Nu:	Nucleófilo
Phox:	Fosfinooxazolina
PMP:	<i>para</i> -metoxifenilo
PPFA:	<i>N,N</i> -Dimetil-1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina
PTSA:	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
PyBOX:	2,6-Bisoxazolinpiridina
Py:	Piridilo
QUINAP:	1-(2-Difenilfosfino-1-naftil)isoquinolina
Rdto:	Rendimiento
RMN:	Resonancia magnética nuclear
( <i>R</i> )-DTBM-SEGPHOS:	( <i>R</i> )-(-)-5,5'-Bis[di(3,5-di- <i>terc</i> -butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxolo
SEGPHOS:	(4,4'-Bis-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil-bis(difenilfosfina)

ta:	Temperatura ambiente
Taddol:	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ ,-Tetrafenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol
TBDMS:	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TBDPS:	<i>tert</i> -Butildifenilsililo
TFA:	Ácido trifluoroacético
THF:	Tetrahidrofurano
TIPS:	Triisopropilsililo
TMS:	Trimetilsililo
Troc:	1,1,1-Tricloroetoxicarbonilo
Tol:	Tolilo
Ts:	<i>p</i> -Toluenosulfonilo
vol:	volumen
Xiliphos:	1-[2-(Difenilfosfanil)ferrocenil]etil-di(3,5-xilil)fosfano



## ÍNDICE

### PREFACIO: ESTRUCTURA GENERAL DE LA TESIS DOCTORAL

#### 1.- INTRODUCCIÓN: LIGANDOS FESULPHOS EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA

1.1 IMPORTANCIA DE LA CATÁLISIS ASIMÉTRICA	1
1.2 LIGANDOS QUIRALES EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA	6
1.2.1. Principales tipos de ligandos quirales	6
1.2.2. Tioéteres como ligandos quirales	14
1.3 LIGANDOS QUIRALES DE FERROCENO	18
1.4 ANTECEDENTES DEL GRUPO INVESTIGADOR: LIGANDOS FESULPHOS	29
1.4.1. Síntesis de los ligandos Fesulphos	31
1.4.2. Aplicación de los ligandos Fesulphos en catálisis asimétrica	36
1.5 PLANTEAMIENTO DE ESTA TESIS DOCTORAL	44

#### 2.- REACCIÓN DE MANNICH CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE *N*-SULFONIL IMINAS

2.1 INTRODUCCIÓN: ASPECTOS GENERALES DE LA REACCIÓN TIPO MANNICH	45
2.2 REACCIÓN DE MANNICH CATALÍTICA ASIMÉTRICA	50
2.2.1. Reacción de Mannich asimétrica sobre iminas activadas	50
2.2.2. Reacción de Mannich asimétrica con iminas de aldehídos aromáticos	55
2.2.3. Reacción de Mannich de <i>N</i> -sulfonil iminas	60
2.3 ANTECEDENTES DE NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN	63
2.4 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	64
2.5 SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA	66
2.5.1. Síntesis de los ligandos Fesulphos	66
2.5.2. Síntesis de los complejos de Cu <sup>I</sup> de los ligandos Fesulphos	71
2.5.3. Síntesis de <i>N</i> -sulfonil iminas de aldehídos aromáticos	73

2.5.4. Síntesis de los éteres de enol sililados	76
2.6 REACCIÓN DE MANNICH CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE <i>N</i> -SULFONIL IMINAS	79
2.6.1. Optimización del grupo protector sobre el nitrógeno imínico	79
2.6.2. Optimización de la estructura del catalizador	80
2.6.3. Efecto del disolvente	82
2.6.4. Análisis estructural. Determinación de la configuración absoluta	83
2.6.5. Alcance estructural de la reacción con respecto a la imina	86
2.6.6. Alcance estructural de la reacción con respecto al nucleófilo	93
2.6.6. Desprotección de los productos y correlación química	96
2.7 PROPUESTA MECANÍSTICA	100
2.8 CONCLUSIONES	106

### 3.- REACCIÓN DE MANNICH VINÍLOGA CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE *N*-SULFONIL IMINAS

3.1 INTRODUCCIÓN: CONCEPTO DE VINILOGÍA Y REACTIVIDAD DE SISTEMAS ENOLATO	111
3.2 PRECEDENTES DE LA REACCIÓN DE MANNICH VINÍLOGA CATALÍTICA ASIMÉTRICA	117
3.2.1. Reacción con 2-sililoxifuranos	119
3.2.2. Reacción con $\alpha,\alpha$ -dicianoalquenos	124
3.2.3. Reacción con dienolatos sililados acíclicos	128
3.3 OBJETIVOS CONCRETOS	131
3.4 SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA	132
3.4.1. Síntesis de nuevas <i>N</i> -(2-tienil)sulfonil iminas	132
3.4.2. Síntesis de los dienolatos sililados	134

3.5. REACCIÓN DE MANNICH VINÍLOGA CATALÍTICA ASIMÉTRICA	137
3.5.1. Optimización de grupo protector y de la estructura del catalizador	137
3.5.2. Alcance estructural con respecto al sustrato imínico: síntesis de derivados de $\delta$ -aminoaldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados	140
3.5.3. Alcance estructural con respecto al componente nucleófilo: sililoxidienos acíclicos	145
3.5.4. Comparación del sistema catalítico Fesulphos·Cu <sup>I</sup> /AgClO <sub>4</sub> con otros ácidos de Lewis	152
3.5.5. Reacción de Mannich viníloga con sililoxidienos cíclicos	154
3.6. ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL MEDIANTE CORRELACIÓN QUÍMICA	164
3.7. MODELO MECANÍSTICO	167
3.8. CONCLUSIONES	171
 4.- PARTE EXPERIMENTAL	
TÉCNICAS GENERALES	177
4.1 SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS 1-SULFENIL-2-FOSFINO FERROCENOS (FESULPHOS)	181
4.1.1. Síntesis de <i>terc</i> -butilsulfinilferroceno	181
4.1.2. Síntesis de 1- <i>terc</i> -butilsulfinil-2-fosfinoferrocenos	183
4.1.3. Síntesis de 1- <i>terc</i> -butilsulfenil-2-fosfinoferrocenos (Ligandos Fesulphos)	189
4.2 SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS QUIRALES DE LOS LIGANDOS FESULPHOS	193
4.3 SÍNTESIS DE LAS <i>N</i> -SULFONIL ALDIMINAS	197
4.3.1. Síntesis de sulfonamidas	197
4.3.2. Síntesis de <i>N</i> -sulfonil aldiminas aromáticas	200
4.3.3. Síntesis de <i>N</i> -sulfonil aldiminas alifáticas enolizables	213

4.4. SÍNTESIS DE LOS ÉTERES DE ENOL SILILADOS Y 1-SILOXIDIENOS	215
4.4.1. Síntesis de los éteres de enol sililados	215
2.5.5. Síntesis de dienolatos sililados	218
4.5. REACCIÓN DE MANNICH CATALÍTICA ASIMÉTRICA	221
4.5.1. Síntesis de derivados de $\beta$ -amino tioésteres	221
4.5.2. Reacción con iminas $\alpha,\beta$ -insaturadas	230
4.5.3. Reacción con iminas alifáticas enolizables	232
4.5.4. Síntesis de derivados de $\beta$ -amino ésteres	233
4.5.5. Síntesis de derivados de $\beta$ -amino ésteres	234
4.5.6. Desprotección del grupo 2-tienilsulfonamido	236
4.6. REACCIÓN DE MANNICH VINÍLOGA CATALÍTICA ASIMÉTRICA	238
4.6.1. Reacción de Mannich viníloga con dienolatos sililados acíclicos	238
4.6.1.1. Síntesis de derivados $\delta$ -aminoaldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados	238
4.6.1.2. Síntesis de derivados $\delta$ -aminoésteres $\alpha,\beta$ -insaturados	247
4.6.1.3. Síntesis de amidas $\delta$ -sulfonamido $\alpha,\beta$ -insaturadas	258
4.6.2. Reacción de Mannich viníloga con dienolatos sililados cíclicos	261
4.6.2.1. Síntesis de derivados de $\delta$ -amino- $\beta$ -cetoésteres	261
4.6.2.2. Síntesis de derivados de 5-aminoalquil-(5 <i>H</i> )-furanonas	265
4.6.3. Hidrogenación de los productos Mannich viníloga	269
4.6.4. Eliminación del grupo 2-tienilsulfonilo	270



En el CD adjunto se encuentran los siguientes anexos:

ANEXO II: COLECCIÓN DE ESPECTROS	1
ANEXO III: DIFRACCIÓN DE RAYOS X	123
ANEXO IV: COORDENADAS CARTESIANAS	137



## **PREFACIO**

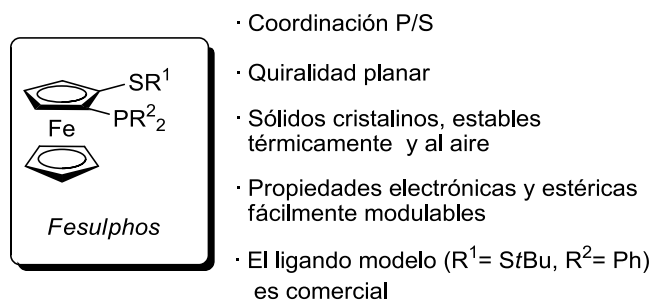
### **Estructura general de la Tesis Doctoral**



## PREFACIO: ESTRUCTURA GENERAL DE LA TESIS DOCTORAL

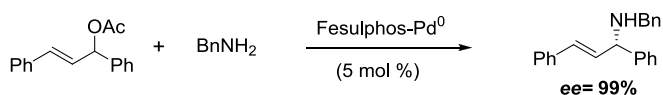
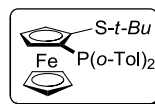
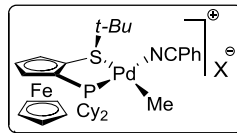
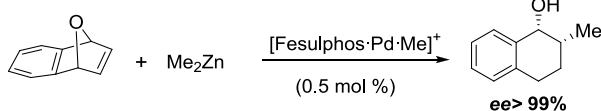
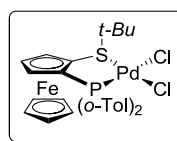
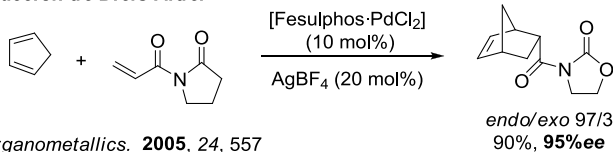
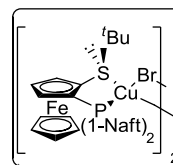
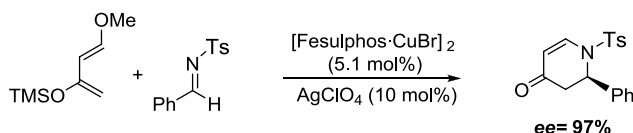
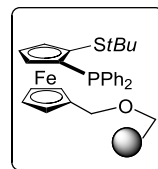
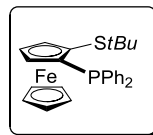
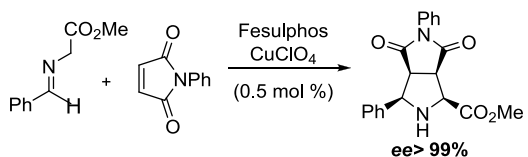
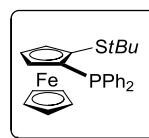
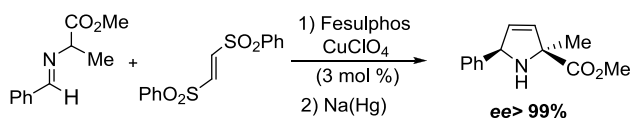
Nuestro grupo investigador describió en el año 2002 una novedosa familia de ligandos quirales de naturaleza ferrocénica (Ligandos Fesulphos). Estos ligandos están proporcionando excelentes enantioselectividades en diversas reacciones de formación de enlaces C-C y C-X catalizadas por metales de transición.

Los ligandos Fesulphos presentan un conjunto de características estructurales y químicas singulares que los hacen muy atractivos en catálisis asimétrica (Figura P.1).



**Figura P.1**

La fácil modulación de las propiedades estéricas y electrónicas de esta familia de ligandos ha permitido su aplicación con éxito en una amplia variedad de transformaciones enantioselectivas, fundamentalmente en procesos catalizados por paladio y cobre, exhibiendo una excelente inducción asimétrica. Estas transformaciones enantioselectivas incluyen procesos muy novedosos tales como la desimetrización de alquenos heterobíclicos catalítica asimétrica, la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino y el desarrollo de variantes inéditas de la reacción aza Diels-Alder. Este conjunto de resultados, en reacciones tan distintas de la química orgánica, confiere a los ligandos Fesulphos un gran potencial en catálisis asimétrica, siendo en la actualidad la familia de ligandos P/S de mayor alcance estructural en catálisis asimétrica.

**Susstitución alílica****Catalizador Fesulphos****Desimetrización alquenos heterobíciclos****Reacción de Diels-Alder****Reacción aza Diels-Alder****Cicloaddición 1,3-dipolar de iluros de azometino con aceptores de Michael clásicos****Cicloaddición 1,3-dipolar de iluros de azometino con bis(sulfonil)etilenos**

Esquema P. 1

En consonancia con estos resultados previos, esta Tesis Doctoral se enmarca en el desarrollo de nuevas aplicaciones de los ligandos Fesulphos en catálisis asimétrica. Concretamente, en esta Tesis Doctoral se ha abordado el estudio de procesos enantioselectivos de adición de enolatos a iminas (reacción tipo Mannich).

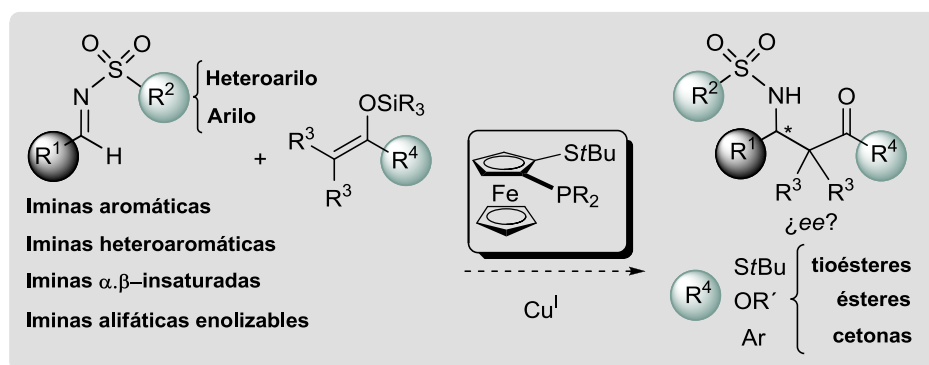
La estructura de la presente memoria se describe a continuación:

### Capítulo 1: Introducción

Este capítulo recoge una introducción general sobre la catálisis asimétrica con especial énfasis en los ligandos de azufre y los ligandos de estructura ferrocénica.

### Capítulo 2: Desarrollo de una versión catalítica asimétrica de la reacción de Mannich

En este capítulo se presenta una introducción detallada sobre los *hitos más representativos en la reacción de Mannich catalítica asimétrica*, y los *resultados obtenidos en la utilización de complejos Fesulphos·Cu<sup>I</sup> como catalizadores quirales en las reacciones de adición de enoles sililados a N-sulfonyl iminas* (Esquema P.2).

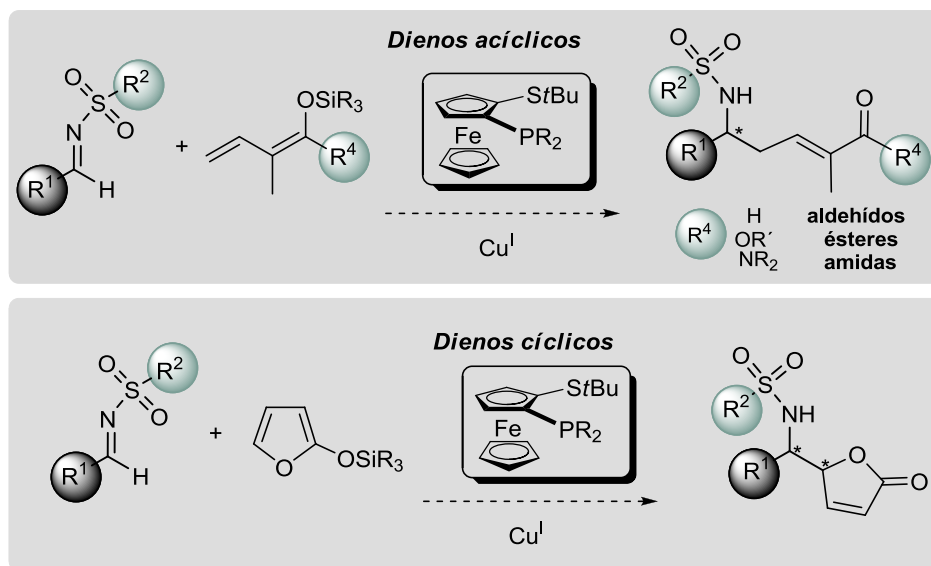


Esquema P.2

### Capítulo 3: Desarrollo de una versión catalítica asimétrica de la reacción tipo Mannich viníloga

A día de hoy la reacción de Mannich viníloga catalítica asimétrica se encuentra prácticamente inexplorada. En este capítulo se describe el *interés sintético de la reacción de Mannich viníloga* y los *resultados obtenidos en la utilización de los*

complejos Fesulphos- $\text{Cu}^{\text{I}}$  en la adición enantioselectiva de dienolatos sililados a N-sulfonil iminas.



Esquema P.3

#### Capítulo 4: Parte experimental

En este capítulo se recogen los *procedimientos experimentales y datos de caracterización* de todos los compuestos preparados en los capítulos 2 y 3. En el CD adjunto se recogen los *espectros de RMN de los compuestos preparados (Anexo II)*, los *datos de difracción de rayos x (Anexo III)* y las *coordenadas cartesianas de los complejos minimizados (Anexo IV)*.



**INTRODUCCIÓN:**  
**Ligandos Fesulphos en catálisis asimétrica**



## 1- INTRODUCCIÓN: LIGANDOS FESULPHOS EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA

### 1.1. IMPORTANCIA DE LA CATÁLISIS ASIMÉTRICA

La creciente demanda de compuestos enantioméricamente puros para su uso como fármacos, aromas, fragancias, productos agroquímicos y precursores de materiales poliméricos ha impulsado el desarrollo espectacular de la síntesis asimétrica moderna.<sup>1</sup> Aunque es conocido desde muy antiguo que las actividades biológicas de dos enantiómeros de un producto quiral pueden ser drásticamente diferentes, sólo en las dos últimas décadas estos compuestos se han comercializado sistemáticamente en su forma enantioméricamente pura por parte de la industria farmacéutica. Un ejemplo muy representativo que ilustra esta diferente actividad lo constituye la molécula de la talidomida (Figura 1.1). Este fármaco se comercializó en forma racémica a finales de la década de los 50 como tratamiento paliativo de las náuseas asociadas a los primeros meses de embarazo. Desafortunadamente, aunque uno de los dos enantiómeros presenta el efecto terapéutico deseado, posteriormente, se demostró que el enantiómero de configuración (S) era el responsable de unas malformaciones muy severas en el feto. Estas incidencias provocaron la retirada del mercado de este fármaco a finales de los años 60.

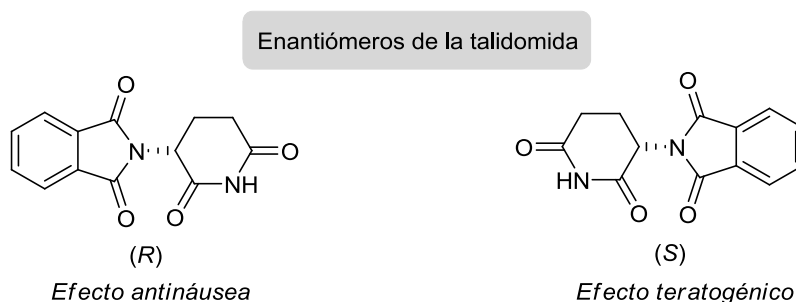


Figura 1.1

1. a) *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. Eds.; John Wiley and Sons: New York, 2007. b) *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, Christmann, M.; Bräse, S., Eds.; Wiley-VCH: New York, 2007. c) *Stereoselective Synthesis*; Nogardi, M. Eds.; VCH: Weinheim, 1995.

Este caso disparó la alerta en torno a la necesidad de profundizar en la preparación enantioselectiva de moléculas que portan centros asimétricos. A ello han contribuido enormemente las cada vez más estrictas normas reguladoras, que ahora exigen la evaluación independiente de ambos enantiómeros antes de que un fármaco racémico pueda ser aprobado para su comercialización.<sup>2</sup>

En comparación con los procesos tradicionales de síntesis asimétrica basados en la utilización estequiométrica de auxiliares quirales, la catálisis asimétrica supone un aumento de efectividad química sin precedentes, tanto si consideramos la reducción en el número de etapas como el principio de economía de átomos.<sup>3</sup> El hecho de que una sola molécula de catalizador quiral pueda inducir la formación de miles de moléculas de un producto quiral con alta pureza enantiomérica,<sup>4</sup> unido a la menor cantidad de residuos químicos generados, se traduce en una notable disminución de los costes energéticos y medioambientales, haciendo que las estrategias de catálisis asimétrica sean cada vez más atractivas para la industria.<sup>5</sup>

- 
2. En 1992 la agencia norteamericana FDA (*Food and Drug Administration*) introdujo esta normativa específica dirigida a reemplazar los fármacos racémicos existentes en el mercado por agentes terapéuticos enantioméricamente puros. Para una discusión al respecto, véase: Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **1992**, 70, 46. Para una revisión reciente sobre las actuales regulaciones de la FDA, véase: Ravarello, P. *Future Med. Chem.* **2009**, 1, 35.
  3. a) Trost, B. M., *Science* **1991**, 254, 1471. b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 259. c) Young, I. S.; Baran, P. S., *Nature Chem.* **2009**, 1, 193. d) Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2854. e) Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R.W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 11, 3010.

El concepto de economía atómica desarrollado por Barry Trost se formula de la siguiente manera:

$$\% \text{ Economía Atómica} = \frac{\text{Peso molecular del producto deseado}}{\text{Peso molecular de todos los reactivos}} \times 100$$

4. Según datos de la FDA, el 80% de los fármacos aprobados en el año 2006 estaban basados en pequeñas moléculas quirales de los cuales el 75% eran enantioméricamente puros. Francotte, E.; Lindner, W. *Chirality on Drug Discovery*, Wiley-VCH, 2006.
5. Para aplicaciones industriales de procesos de catálisis asimétrica, véase: a) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Blaser, H. -U.; Schmidt, E.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004. b) Shimizu, H., Nagasaki, I.; Matsamura, K.; Sayo, N.; Saito, T.; *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1385. c)

Hoy en día el énfasis de la síntesis enantioselectiva está dirigido hacia la obtención de la máxima eficiencia química posible, minimizando así los costes de producción y de generación de residuos y subproductos.<sup>6</sup> Debido a ello, la utilización de *catalizadores quirales*, ya sean sintéticos o naturales (biocatalizadores), se está imponiendo como solución más adecuada para la preparación de productos con elevada pureza enantiomérica. Esta alternativa, conocida como **catálisis asimétrica**,<sup>7,8</sup> constituye una de las áreas de investigación más pujantes y creativas de la síntesis y tecnología química actual.

Sin menospreciar el extraordinario impacto que está teniendo el desarrollo reciente de procesos eficaces de *organocatálisis*,<sup>9</sup> el empleo de catalizadores

---

Johnson, N. B.; Lennon, I. C.; Moran, P. H.; Ramsden, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1291. c) Thayer, A. *Chem. Eng. News* **2005**, *83*, 40.

6. Para ejemplos de nuevos métodos sintéticos eficaces y respetuosos con el medioambiente, véase: a) Watson, D. A.; Su, M.; Teverovsky, G.; Zhang, Y.; García-Fortanet, J.; Kinzel, T.; Buchwald, S. L. *Science*, **2009**, *352*, 1661. b) Yang, J. W.; Chandler, C.; Stadler, M.; Kampen, D.; List, B. *Nature*, **2008**, *452*, 453. c) Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, D. F. *Science*, **2007**, *318*, 496. d) Beeson, T. D.; Mastraachio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science*, **2007**, *316*, 582. e) Chen, M. S.; White, C. M. *Science*, **2007**, *318*, 783.
7. Para revisiones generales sobre catálisis asimétrica, véase: a) *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Mikami, K.; Lautens, M., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2007**. Véase también: Trost, B. M. *Proc. Nat. Acad. Sci., USA* **2004**, *101*, 5348.
8. a) Para monografías sobre catálisis asimétrica, véase: *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. E.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer: New York, 1999. b) *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; Lin, G. Q.; Li, M. Y.; Chan, A. S. C. Eds.; John Wiley & Sons: New York, 2001. c) *Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd Ed*; Ojima, I. Ed.; VCH: New York, 2000. d) *Chem. Rev.* **2003**, *103*, num. 8. (monográfico que recoge 22 artículos de revisión sobre catálisis asimétrica) e) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, Vol 1-3, Suppl.1-2, Eds.; Springer: Heidelberg, 2004. f) *Asymmetric Synthesis: The Essentials*; Christmann, M.; Bräse, S. Eds.; Wiley-VCH; New York, 2007. g) *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; Mikami, K.; Lautens, M. Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 2007. h) *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*; Walsh, P. J.; Kozlowski, M. C. Eds.; University Science Books: USA, 2009.
9. Para revisiones generales sobre organocatálisis, véase: a) *Metal-free Organic Catalysts in Asymmetric Synthesis*, Berkessel, A.; Gröger, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004. b) Gromndal, C.; Mattiew, J.; Enders, D. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167. c) "Special: Asymmetric Organocatalysis", *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487. d) Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A. Gold, J. B. Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84. e) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819.

quirales de naturaleza organometálica<sup>10</sup> constituye la alternativa más frecuentemente utilizada en procesos de catálisis enantioselectiva. La variada reactividad química de las especies organometálicas, en combinación con la amplísima variedad estructural del ligando orgánico, permiten habitualmente optimizar la velocidad y selectividad de un determinado proceso.

La concesión del Premio Nobel de Química en el año 2001 en dos partes iguales a William S. Knowles<sup>11</sup> y Ryoji Noyori<sup>12</sup> por sus contribuciones en procesos de hidrogenación catalítica asimétrica y a Karl Barry Sharpless<sup>13</sup> (Ilustración 1.1) por el desarrollo de métodos enantioselectivos de oxidación de alquenos es un fiel reflejo del reconocimiento unánime por parte de la comunidad científica del carácter innovador y de la gran repercusión social de los procesos de catálisis asimétrica.<sup>14</sup>



William Knowles



Reiji Noyori



Barry Sharpless

Ilustración 1.1

- 
10. Para revisiones bibliográficas sobre catálisis asimétrica organometálica: a) Ma, J. –A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138. d) *Methodologies in Asymmetric Catalysis*, Malhotra, S. V. Ed. Oxford University Press: New York, 2004. b) “Asymmetric Catalysis Special feature I and II” *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **2004**, 101 (números 15 y 16).
  11. Conferencia Premio Nobel: a) Knowles, W. S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 3. b) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998.
  12. Conferencia Premio Nobel: a) Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 15. b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008.
  13. Conferencia Premio Nobel: a) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.
  14. Zhang, X. *Chem. Eng. News* **2001**, 79, 142.

El éxito de los catalizadores organometálicos radica en la fácil modulación de sus propiedades mediante simples cambios estructurales en el ligando. En general, la reactividad de las especies organometálicas depende drásticamente de la naturaleza del ligando, hasta el punto de que la velocidad y selectividad de un determinado proceso pueden ser optimizadas hasta el nivel deseado controlando las características estructurales y electrónicas del ligando.<sup>15</sup> En resumen, las múltiples actividades catalíticas ofrecidas por las distintas especies metálicas, en combinación con las virtualmente ilimitadas variaciones estructurales en el ligando orgánico, ofrecen ingentes posibilidades para el desarrollo de nuevos métodos de catálisis asimétrica.

El entendimiento de la transmisión de quiralidad desde el complejo metal-ligando al producto final constituye un punto clave en el desarrollo de la catálisis organometálica. Así, un conocimiento profundo de la estructura del catalizador y del mecanismo de la reacción ha demostrado ser de gran ayuda para mejorar la eficacia de los catalizadores quirales.

De forma muy simplificada, la Figura 1.2 utilizada por R. Noyori en su discurso de aceptación del Premio Nobel, pretende ilustrar el principio general de la catálisis asimétrica empleando especies organometálicas. A lo largo del curso mecanístico de la reacción, el metal (M) actúa de plantilla coordinando temporalmente a los compuestos de partida proquirales A y B (generalmente sustrato y reactivo) así como al ligando quiral portador de funciones coordinantes de P,N,O,S, dobles enlaces, etc... Tras la transmisión de información quiral al centro estereogénico creado en la reacción se genera un producto no racémico, regenerándose el catalizador quiral que puede coordinarse de nuevo a las especies A y B.

---

15. Como ejemplo del pujante valor de los catalizadores metálicos, en el año 2005, los científicos Grubbs, Schrock y Chuvín recibieron el premio Nobel de Química por sus méritos en el desarrollo de las reacciones de metátesis; a) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3760. b) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3748. c) Chuvín, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3741.

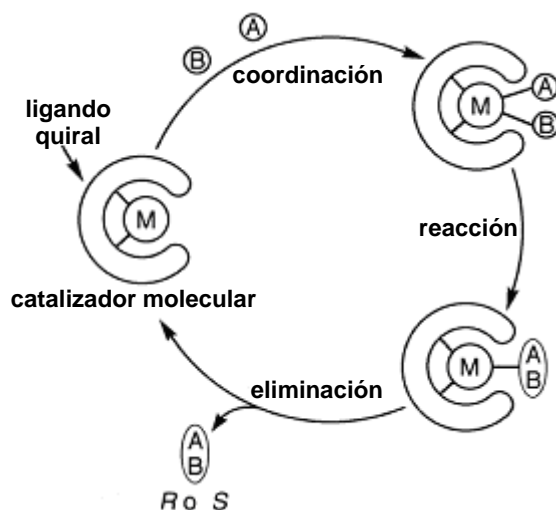


Figura 1.2

## 1.2. LIGANDOS QUIRALES EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA

### 1.2.1 Principales tipos de ligandos quirales

Teniendo en cuenta que el ligando quiral no sólo genera un entorno asimétrico alrededor del centro metálico sino que también modifica la reactividad y selectividad intrínsecas del metal, la elección de un ligando adecuado en función de sus propiedades estéricas, electrónicas y conformacionales resulta fundamental para el desarrollo de un catalizador quiral con elevadas prestaciones. En este sentido, a pesar del impresionante desarrollo que ha experimentado este campo, el diseño de un ligando quiral óptimo para una transformación asimétrica concreta continúa siendo un auténtico desafío.

La complejidad de la mayoría de los procesos catalíticos complica extraordinariamente el diseño puramente racional de catalizadores quirales.<sup>16</sup> De hecho, la mayor parte de los nuevos sistemas catalíticos se han descubierto

16. Para revisiones sobre el diseño racional de ligandos en catálisis asimétrica, véase para *catalizadores bifuncionales*: Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117. *Catalizadores de transferencia de fase*: Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222.



empíricamente, en general como resultado de algo de suerte, un poco de intuición y un escrutinio sistemático de estructuras.<sup>17</sup> En ciertos casos, como en la hidrogenación catalizada por rodio<sup>18</sup> o la sustitución alílica catalizada por paladio,<sup>19</sup> el mecanismo está bien establecido, lo que ha permitido afrontar el diseño de catalizadores eficientes de forma más racional.

Por otra parte, tradicionalmente el diseño de ligandos quirales se ha llevado a cabo teniendo en cuenta primordialmente las potenciales interacciones estéricas, mientras que los efectos electrónicos, en cambio, han sido mucho menos estudiados. Adicionalmente, en el diseño de ligandos hay que tener en cuenta ciertos factores decisivos que afectan a la eficacia y a la estereoselectividad del proceso, tales como el esqueleto carbonado del ligando, los elementos de simetría presentes en la molécula, la naturaleza de los sustituyentes, el número y tipo de átomos coordinantes, y la geometría y el tamaño del metalacilo resultante tras la coordinación al metal.

- 
17. Para el empleo de métodos de química combinatoria para el desarrollo de librerías de ligandos, véase: a) Ding, K. *Pure. Appl. Chem.* **2006**, *78*, 293. b) Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6816.
18. Para una revisión bibliográfica, véase: a) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. en *Catalytic Asymmetric Síntesis*; ed. Ojiva, I.; Wiley-VCH: New York, 2000. b) Gridnev, I. D.; Imamoto, T. *Chem. Commun.* **2009**, 7447.
19. Para revisiones bibliográficas, véase: a) Dieguez, M.; Pamiés, O. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 312. b) Alexakis, A.; Bäckball, J. E.; Krause, N.; Pamiés, O.; Dieguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796. a) Paquin, J.-F.; Laurens, M. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Suplement 2*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer: New York, 2004, pág. 73. b) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813. c) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. d) Graening, T.; Schmailz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2580. e) Trost, B. M.; Lee, C. en *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I. Ed.; Wiley-VCH: New York, **2000**, p. 802. f) Acemoglu, L.; Williams, J. M. J. en *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E. Ed.; Wiley-VCH: New York, 2002, *2*, pág. 1945. g) Pfaltz, A.; Lautens, M. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer: New York, 1999, Vol. 2, pág. 883. h) Helmchen, G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203. i) Trost, B. M.; van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.

Con excepción de un número reducido de ligandos monodentados,<sup>20</sup> los ligandos más efectivos son aquellos de naturaleza bidentada, ya que conducen a la formación de intermedios organometálicos más rígidos, en los que, en principio, sería más favorable el proceso de inducción asimétrica desde el ligando quiral al nuevo centro estereogénico generado en la reacción. También es conocido que los ligandos conformacionalmente rígidos proporcionan habitualmente inducciones asimétricas superiores a aquellos que presentan ambigüedad conformacional.

Durante las dos últimas décadas varios conceptos estructurales muy sencillos han demostrado ser de gran utilidad en el diseño de ligandos quirales. Los más importantes sobre todo desde la perspectiva de la investigación desarrollada por nuestro grupo, se recogen a continuación.

#### • Ligandos bidentados con simetría $C_2$

Entre los numerosísimos ligandos quirales descritos hasta la fecha, un número relativamente pequeño de estructuras han destacado por proporcionar elevados niveles de enantioselectividad en un abanico relativamente amplio de transformaciones mecanísticamente muy diferentes. Estos ligandos han recibido el nombre de *estructuras privilegiadas*<sup>21</sup> y presentan, en su mayoría, simetría  $C_2$  (Figura 1.3). En la actualidad, la aplicabilidad general de estas estructuras les ha convertido en ligandos de referencia y muy empleados en el descubrimiento de nuevos procesos enantioselectivos.

---

20. Para revisiones sobre el empleo de ligandos monodentados procesos eficientes de catálisis asimétrica, véase: a) Eberhardt, L.; Armspach, D.; Harrowfield, J.; Matt, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 839. b) Erre, G.; Enthaler, S.; Junge, K.; Gladiali, S.; Beller, M. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 471. c) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 581. d) Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; Lefort, L.; de Vries, J. G. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1267. e) Seitzberg, J. G.; Dissing, C.; Sørensen, I.; Norrby, P. – O.; Johansen, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8332. f) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 33, 346.

21. a) Pfaltz, A. *Asymm. Synth.* **2007**, 131. a) Pfaltz, A.; Drury III, W. J. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5723. b) Yoon, T. P.; Jacobsen E. N. *Science* **2003**, 299, 1691.

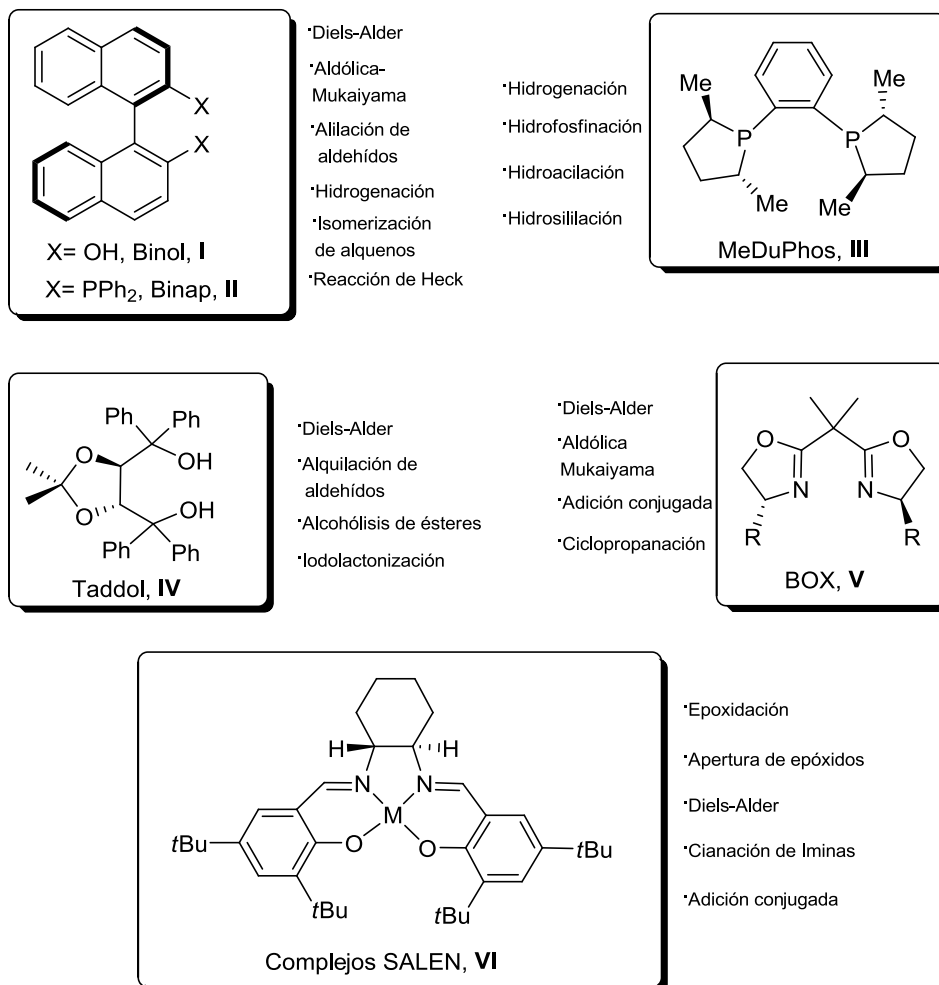


Figura 1.3

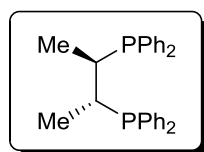
La ventaja fundamental del empleo de ligandos con simetría  $C_2$  es la reducción a la mitad del número de posibles estados de transición diastereoisoméricos en competencia.<sup>22</sup> Por otra parte, a la hora de desarrollar estudios mecanísticos, el menor número de estados de transición a tener en cuenta simplifica mucho el análisis de las interacciones ligando-sustrato.

22. Witesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1581.

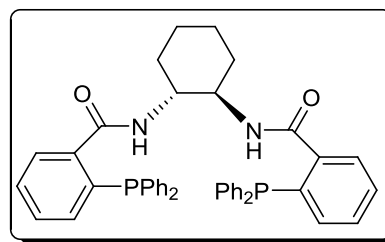
La práctica totalidad de los ligandos con simetría  $C_2$  (Figura 1.4) presentan coordinación O,O [como por ejemplo los tartratos empleados en la epoxidación asimétrica de Sharpless,<sup>23</sup> el Binol (I)<sup>24</sup> o el Taddol (IV) desarrollado por el grupo de Seebach<sup>25</sup>], coordinación N,N [como las bisoxazolinias Box (V) desarrolladas por el grupo de Evans<sup>26</sup>], coordinación N,N,O,O [especialmente los derivados de Mn- y Cr-salen (VI)<sup>27</sup> introducidos por los grupos de Katsuki y Jacobsen], o coordinación P,P como el Binap (II) de Noyori<sup>28</sup>, los derivados de DuPhos (III) aportados por el grupo de Burk,<sup>29</sup> el Chiraphos (VII) desarrollado por el grupo de Bonisch,<sup>30</sup> las difosfinas biarílicas MeO-BIPHEP (IX) de Hoffman-LaRoche,<sup>31</sup> el Segphos (X) de Takasago internacional,<sup>32</sup> el Diop (XIII)<sup>33</sup> los ligandos de dicitclohexildiamina DPPBA (VIII) desarrollados por Trost.<sup>34</sup>

- 
23. a) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765. b) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922.
  24. Para una revisión sobre el empleo del ligando Binol, véase: Soriente, A.; de Rosa, M.; Villano, R.; Scettri, A. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 993.
  25. Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92. Para revisiones bibliográficas sobre el empleo del Taddol en catálisis asimétrica, véase: a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10279.
  26. Para revisiones sobre los ligandos Box, véase: a) Pfaltz, A. *Asymmetric Synthesis* **2007**, *33*, 410. b) McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151. c) Rechari, D.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467. d) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421.
  27. Para revisiones sobre los complejos salen, véase: a) Cozzi, P. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 410. b) Katsuki, T. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 437. b) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421.
  28. Miyashita, A.; Yusuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932. Para revisiones del uso de Binap en catálisis asimétrica, véase: Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801. Noyori, R.; Kitamura, M.; Ohkuma, T. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5356.
  29. Burk, M. J.; Stammers, T. A.; Straub, J. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 387.
  30. Fryzuk, M. D.; Bonich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262.
  31. Schmid, R.; Broger, E. A.; Cereghetti, M.; Cramer, Y.; Foricéhr, J.; Lalonde, M.; Muller, R. K.; Scalone, M.; Schoettel, G.; Zutter, U. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131.
  32. Saito, T.; Yokozawa, T.; Ishizaki, T.; Moroi, T., Sayo, N.; Miura, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 264.

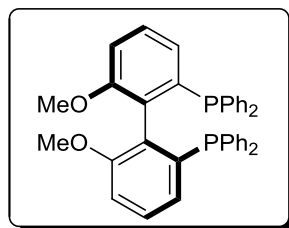
En todos estos ligandos se utiliza como fuente de quiralidad la presencia de centros estereogénicos (quiralidad central) o de ejes estereogénicos (quiralidad axial).



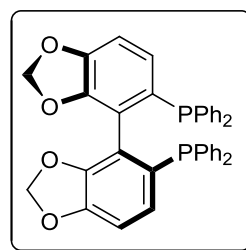
Chiraphos, VII



DPPBA, VIII



MeO-BiPhep, IX



Segphos, X

Figura 1.4

Otra familia de ligandos quirales que han recibido una notable atención en los últimos tiempos son las diolefinas quirales<sup>35</sup> desarrolladas independientemente por Hayashi<sup>36</sup> (XI) y Carreira<sup>37</sup> (XII). Estos ligandos han proporcionado muy buenos

33. a) Kagan, H.; B.; Dang, T. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429. b) Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481.

34. a) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813. b) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.

35. Para una revisión reciente sobre el empleo de diolefinas quirales en catálisis asimétrica, véase: Defieber, C.; Grützmacher, H.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4482. Para una revisión sobre las primeras aplicaciones de dienos quirales como ligandos en catálisis asimétrica, véase: Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3364.

36. Hayashi, T.; Veyama, K.; Tokunaga, N.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508.

37. Fischer, C.; Defieber, C.; Suzuki, T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1628.

resultados en procesos enantioselectivos de adición conjugada catalizada por rodio y de resolución cinética de carbonatos alílicos catalizada por iridio respectivamente.

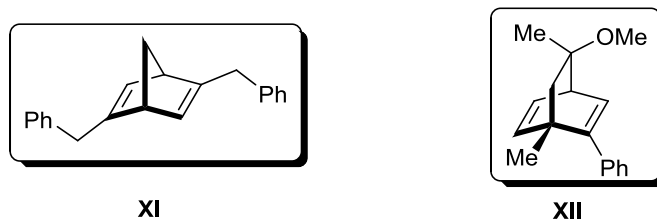
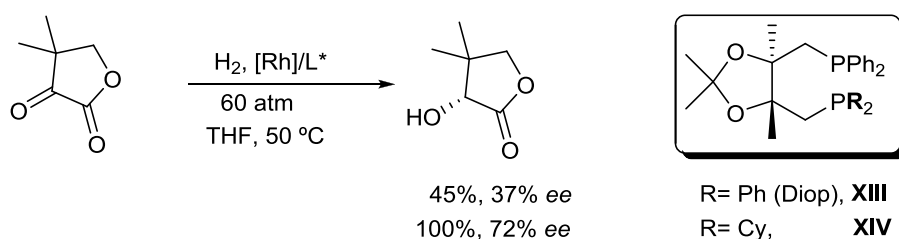


Figura 1.5

#### • Ligandos bidentados con coordinación mixta

Aunque el éxito del concepto de simetría  $C_2$  en el diseño de ligandos este fuera de toda duda, no existe ninguna razón fundamental para que los ligandos  $C_2$  simétricos deban ser necesariamente superiores a los no simétricos.<sup>21b</sup> De hecho, se han documentado numerosas transformaciones asimétricas en las que los ligandos bidentados con simetría  $C_1$  proporcionan enantioselectividades superiores a las de los mejores ligandos  $C_2$  simétricos. Un claro ejemplo fue descrito por el grupo de Achiwa,<sup>38</sup> que encontró que la sustitución de una de las difenilfosfinas del ligando Diop XIII por la dicitclohexilfosfina XIV, más rica en electrones, producía un notable incremento en la actividad catalítica e inducción asimétrica de la hidrogenación catalizada por rodio indicada en el Esquema 1.1.



Esquema 1.1

21b. Yoon, T. P.; Jacobsen E. N. *Science* **2003**, 299, 1691.

38. Chiba, M.; Takahashi, H.; Takahashi, H.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3675.

En ausencia de simetría  $C_2$ , un concepto eficaz y de fácil comprensión química consiste en el empleo de especies bidentadas de coordinación mixta heteroátomo-metal-heteroátomo que induzca una fuerte diferenciación electrónica en el entorno del metal (p. ej. la *influencia* trans). Dentro de este apartado, los casos más frecuentes implican ligandos nitrogenados,<sup>39</sup> muy especialmente los que presentan coordinación mixta P,N.<sup>40</sup> El éxito de los ligandos P,N se han atribuido a la combinación especialmente favorable de dos heteroátomos de características electrónicas tan diferentes como un grupo fosfina, ligando “blando” de naturaleza  $\pi$ -aceptor, y un átomo “duro” de nitrógeno, que actúa principalmente como ligando  $\sigma$ -dador. Destacan por su elevada versatilidad las fosfino-oxazolininas (Phox-XV)<sup>41</sup> desarrolladas independientemente por Pfaltz,<sup>42</sup> Helmchen,<sup>43</sup> y Williams<sup>44</sup> y el Quinap (XVI),<sup>45</sup> este último con quiralidad axial (Figura 1.6). Por otra parte,

- 
39. Para una revisión sobre ligandos nitrogenados, véase: a) Caputo, C. A.; Jones, N. D. *Dalton Trans.* **2007**, 4627. b) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159. Para una revisión sobre ligandos quirales portadores de unidades piridilo, véase: Kwong, H.-L.; Yeung, H.-L.; Yeung, G.-T.; Lee, W. -S.; Lee, G.-S.; Wong, W.-L. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2188.
40. Para revisiones bibliográficas sobre ligandos mixtos P,N, véase: a) Kostas, I. P. *Curr. Org. Syn.* **2008**, *5*, 227. b) Guiry, P. J.; Saunders, C. P.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 497. c) Gavrilov, K. N.; Bondarev, O. G.; Korostylev, A. V.; Polosukhin, A. I.; Tsarev, V. N.; Kadiilnikov, N. E.; Lyubimov, S. E.; Shiryaev, A. A.; Zheglov, S. V.; Gais, H. -J.; Davankov, V. A. *Chirality* **2003**, *15*, S97. d) Schubert, U.; Pfeiffer, J., Stohr, F.; Sturmayer, D.; Thompson, S. J. *Organomet. Chem.* **2002**, *646*, 53.
41. Para una revisión sobre el uso de Phox, véase: Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336. Para un artículo sobre el estado actual de los ligandos PHOX, véase: Bélanger, E.; Pouliot, M.-M.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2201.
42. a) Koch, G.; Pfaltz, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2213. b) Pfaltz, A.; *Acad. Chem. Scand.* **1996**, *50*, 189.
43. Langer, T.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1381.
44. a) Williams, J. M- J. *Synlett* **1996**, 750. b) Newman, L. M.; Williams, J. M. J.; McCague, R.; Potter, G. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1597. c) Baldwin, I. C.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1515. d) Dawson, G. J.; Williams, J. M. J.; Coote, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 461.
45. a) Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743. Para ejemplos recientes sobre el empleo de Quinap en catálisis asimétrica, véase: b) Gommermann, N.; Knochel, P.; *Chem. Commun.* **2004**, 2324. c) Dube, H.; Gommermann, N.; Knochel, P. *Synthesis* **2004**, 2015. d) Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763. e) Kočovský, P.; Vyskočil, S.; Smrčina, M. *Chem. Rev.* **2003**, *9*, 2797. g) Segarra, A. M.; Guirado, F.;

ligandos con coordinación mixta N,O como aminoalcoholes quirales y derivados, han proporcionado muy buenos resultados en la adición enantioselectiva de reactivos organocíclicos a aldehídos y cetonas.<sup>46</sup>

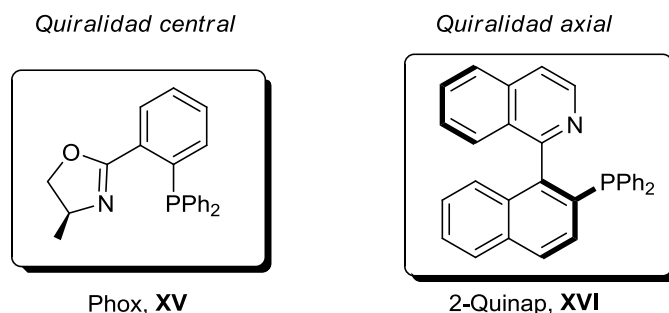


Figura 1.6

### 1.2.2 Tioéteres como ligandos quirales en catálisis asimétrica

A diferencia de todos los ligandos comentados anteriormente, que implican la participación de heteroátomos coordinantes de P,N y O, resulta sorprendente que el estudio de ligandos quirales que contengan átomos de azufre haya suscitado un interés mucho menor, a pesar de que es conocido que diversas funciones de azufre, especialmente tioles y tioéteres, son excelentes ligandos en química organometálica.<sup>47</sup> A esto hay que añadir que los tioéteres poseen una característica que hace especialmente atractivo su uso en catálisis asimétrica: el átomo de azufre

---

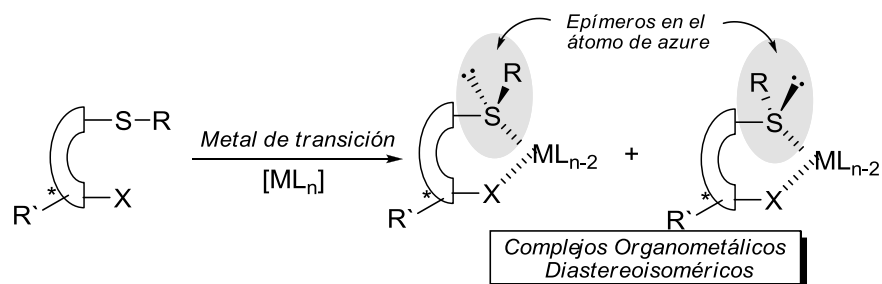
Claver, C.; Fernández, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1611. h) Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2535.

46. Para revisiones bibliográficas, véase: a) Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873. b) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757. c) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994; Capítulo 5. d) Knochel, P. Singer, R. C. *Chem. Rev.* **1992**, *93*, 2117. e) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.

47. Para revisiones bibliográficas recientes sobre ligandos quirales portadores de funciones de azufre, véase: a) Kunio, H.; Sone, T. *Curr. Org. Syn.* **2008**, *5*, 305. b) Mellah, M.; Voituriez, M.; Schullz, E. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133. c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *63*, 1297. d) Masdeu-Bultó, A. M.; Diéguez, M.; Martín, E.; Gómez, M. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 159. e) Diworth, J. R.; Wheatley, N. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *199*, 89. f) Bayón, J. C.; Claver, C.; Masdeu-Bultó, A. M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 73. Para una revisión bibliográfica sobre complejos metálicos de funciones de azufre, véase: Butenschon, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1527.



con dos sustituyentes diferentes se convierte en un centro estereogénico tras coordinación con el metal y por tanto puede generar un entorno estéricamente diferenciado muy cerca de las posiciones reactivas del metal. Sin embargo, es conocido que estos centros estereogénicos no son configuracionalmente estables, siendo muy baja su barrera energética de epimerización ( $10\text{-}15\text{ Kcal mol}^{-1}$ ). La formación de mezclas de diastereoisómeros en la etapa de complejación del tioéter al metal (Esquema 1.2) es posiblemente una de las razones fundamentales del menor número de ejemplos de ligandos tioéter en catálisis asimétrica, en comparación con ligandos portadores de funciones coordinantes nitrogenadas o fosfinas.



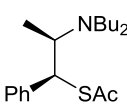
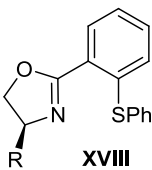
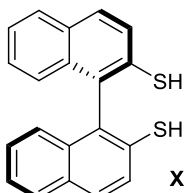
Esquema 1.2

En los últimos años han aparecido un buen número de ligandos bidentados de azufre, sobre todo basados en coordinación N,S y especialmente P,S (Figura 1.7). Hasta el presente, la mayor parte de los ligandos con coordinación mixta basados en tioéteres se han aplicado satisfactoriamente en un número muy reducido de reacciones catalíticas asimétricas, esencialmente, en la reacción de adición de reactivos organocínicos a aldehídos aromáticos, en la alquilación alílica catalizada por Pd, en la hidrogenación asimétrica de alquenos catalizada por Rh, en la hidrosililación de cetonas catalizada por Rh y en la reacción de Pauson-Khand.<sup>48</sup> De

48. **Ligando XVII:** a) Jin, M.-J.; Ahn, S.-J.; Lee, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8767. **Lig. XVIII:** b) Allen, J. V.; Coote, S. J.; Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Martin, C. J.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1994**, 15, 2065. c) Dawson, G. J.; Frost, C.; Martin, C. J.; Williams, J. M.; Coote, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7793. **Lig. XIX:** d) Green, J.; Woodward, S. *Synlett* **1995**, 155. e) Azad, S. M.; Bennett, S. M. W.; Brown, S. M.; Green, J.; Sinn, E.; Topping, C. M.; Woodward, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 687. f) Bennett, S. M. W.; Brown, S. M.; Conole, G.;

todos ellos, los sulfenilfosfinitos **XX** desarrollados por el grupo investigador de Evans<sup>49</sup> destacan especialmente, habiendo sido aplicados con éxito en la sustitución alílica catalizada por Pd, hidrogenación de alquenos catalizada por Rh e hidrosililación de cetonas catalizada por Rh. Esta es, asimismo, la única familia de ligandos en la que se ha explorado de forma sistemática el efecto de la sustitución en los átomos de azufre y fósforo en la enantioselectividad del proceso.

- 
- Dennis, M. R.; Fraser, P. K.; Radojevic, S.; McPartlin, M.; Topping, C. M.; Woodward, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3127. **Lig. XX**: e) Evans, D. S.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3534. f) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7905. **Lig. XXI**: g) Khiar, N.; Suárez, B.; Valdivia, V.; Fernández, I.; *Synlett*, **2005**, 19, 2963. h) Kiar, N.; Suárez, B.; Stiller, M.; Valdivia, V.; Fernández, I. *Phosphorous, Sulfur, and Silicon* **2005**, 180, 1253. **Lig. XXII**: i) Kanayama, T.; Yoshida, K.; Miyabe, H.; Kimachi, T.; Takemoto, T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6197. j) Kanayama, T.; Yoshida, K.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003** 42, 2054. **Lig. XXIII**: k) Nakano, H.; Yokohama, J.-I.; Okuyama, Y.; Fujita, R.; Hongo, H. *Tetrahedron: asymmetry* **2003**, 122, 7905. **Lig. XXIV**: Hiraoka, M.; Nishikawa, A.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 704. **Lig. XXV**: m) Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Raabe, G.; Runsink, J.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3399. n) Enders, D.; Peters, R.; Runsink, J.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1863. **Lig. XXVI**: ñ) Nakano, H.; Yokohama, J.; Okuyama, Y.; Fujita, R.; Hongo, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2361. **Lig. XXVII**: o) Verdaguer, X.; Lledó, A.; López-Mosquera, C.; Maestro, M. A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8053.
49. a) Evans, D. S.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3534. b) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7905.

Coordinación N, S		Coordinación S, S	
	<b>XVII</b> Adición de ZnR <sub>2</sub> a aldehídos		<b>XVIII</b> Alquilación alílica
			<b>XIX</b> Adición conjugada

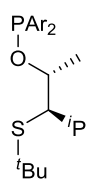
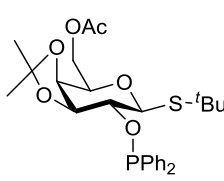
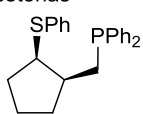
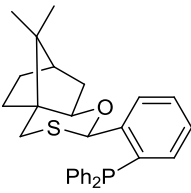
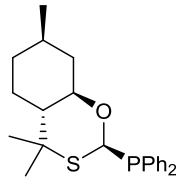
Coordinación P,S			
	<b>XX</b> Hidrogenación Alquilación alílica Hidrosililación de cetonas		<b>XXI</b> Hidrogenación Alquilación alílica
	<b>XXIV</b> Hidrosililación de cetonas		<b>XXVI</b> Alquilación alílica
			<b>XXVII</b> Reacción de Pauson-Khand

Figura 1.7

### 1.3. LIGANDOS QUIRALES DE FERROCENO

Un tipo de ligandos quirales que ha despertado un gran interés desde un primer momento son los que presentan estructura ferrocénica.<sup>50</sup> El ferroceno [di( $\eta^5$ -ciclopentadienil)hierro] es un material de partida muy barato (500 g/159.7 €, Aldrich), con una serie de propiedades que lo hacen muy interesante para el desarrollo de ligandos, destacando entre ellas su elevada estabilidad térmica, su tolerancia a la humedad y al oxígeno atmosférico y su alta cristalinidad. Otra propiedad es su intensa coloración anaranjada, aspecto muy práctico en los procesos de purificación cromatográfica en columna. La derivatización del ferroceno se puede llevar a cabo mediante simple metalación (normalmente, litación o dilitación) en las posiciones 1 y 1'. Por otra parte, el ferroceno se comporta como un sistema aromático rico en electrones por lo que experimenta con facilidad reacciones de sustitución electrófila aromática. Su fácil funcionalización y su singular estructura tipo sandwich hacen del ferroceno un soporte muy interesante en el diseño de ligandos quirales.<sup>51</sup>

De todas las características anteriores, una de especial relevancia en síntesis asimétrica es el hecho de que un derivado de ferroceno con dos sustituyentes diferentes en el mismo anillo no presenta ningún elemento de simetría y en consecuencia es quiral. A este tipo de quiralidad no asociada ni a la presencia de centros estereogénicos ni de ejes estereogénicos se le denomina *quiralidad planar*

50. Para revisiones generales sobre síntesis y aplicaciones de sistemas ferrocénicos, véase: a) Richards, C. F.; Lock, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2377. b) Togni, A. en *Metallocenes: Synthesis, Reactivity and Applications*; Togni, A.; Hartelman, R. L. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998, vol 2, pág. 685. c) Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1475. d) Kagan, H. B.; Dieter, P.; Gref, A.; Guillaneux, D.; Masson-Szymczak, A.; Rebière, F.; Riant, O.; Samuel, O.; Taudien, S. *Pure Appl. Chem*, **1996**, 68, 29. e) *Ferrocenes: Homogeneous catalysis, Organic Synthesis, Material Science*; Togni, A.; Hayashi, T. Ed.; Wiley: Weinheim, 1995. f) Laurenti, D.; Santelli, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, 31, 245. Para aplicaciones industriales, véase: Togni, A. *Chimia* **1996**, 50, 86.

51. Para revisiones bibliográficas sobre ligandos con estructura ferrocénica en catálisis asimétrica, véase: a) Moyano, A.; Rios, R. *Synlett* **2009**, 1863. b) Gómez-Arrayás, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7674. c) Atkinson, R. C. J. Gibson, V. C.; Long, N. J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 313. d) Colacot, T. J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3101. e) Sutcliffe, O. B.; Bryce, M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2297. f) Dai, L. -X.; Tu, T.; You, S. -L.; Deng, W. -P.; Hou, X. L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 659.

(Figura 1.8). La configuración absoluta de estos ferrocenos 1,2-disustituídos se establece fácilmente mirando al ferroceno desde el anillo portador de los sustituyentes y estableciendo la prioridad de los mismos de acuerdo con las reglas de prelación establecidas por Cahn-Ingold-Preloj.<sup>52</sup>

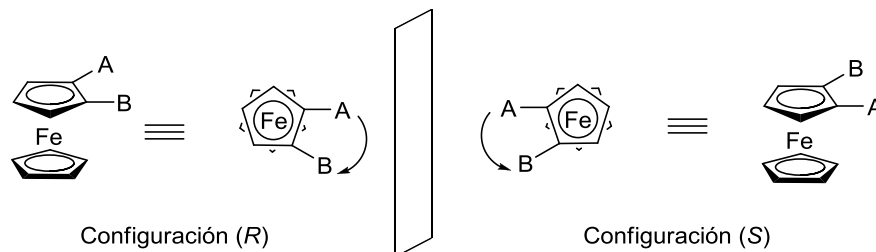


Figura 1.8

Entre los diferentes ligandos con estructura ferrocénica descritos hasta el momento, los ferrocenos 1,2-disustituídos han sido los más estudiados y los que han dado lugar a las aplicaciones más importantes en catálisis asimétrica. Dado el interés de este tipo de compuestos, son numerosos los procedimientos desarrollados para su síntesis así como los ejemplos de su aplicación en transformaciones enantioselectivas.

En general, existen dos estrategias para la preparación de ferrocenos con quiralidad planar.

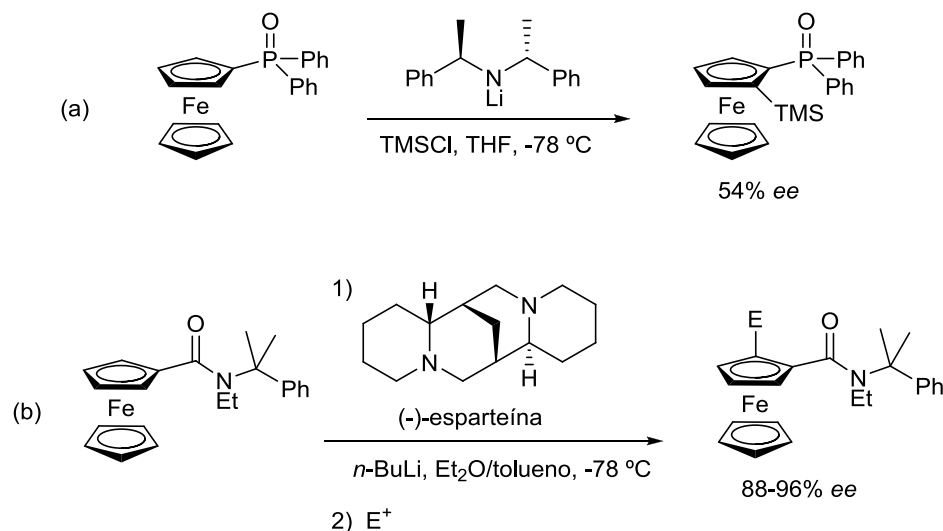
### 1) Ortolitación enantioselectiva con bases quirales de ferrocenos proquirales con grupos orto-directores.

De esta aproximación existen relativamente pocos precedentes, fundamentalmente debidos a los grupos de Simpkins<sup>53</sup> [desprotonación de óxidos de ferrocenil fosfina con el amiduro de litio de la (*R, R*)-bis-( $\alpha$ -metilbencil)amina

52. La notación ( $R_P$ ) o ( $S_P$ ) se utiliza para describir la quiralidad planar y diferenciarla de la central cuando ambos tipos de quiralidad coexisten en la misma molécula (caso más frecuente en ligandos quirales de ferroceno).

53. a) Simpkins, N. S. *Pure. Appl. Chem.* **1996**, 68, 691. b) Price, D.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6135.

[Esquema 1.3, (a)] y Snieckus<sup>54</sup> [*orto*-litiación de ferrocenilamidas en presencia de (-)-esparteína, Esquema 1.3, (b)], conduciendo a ferrocenos quirales con excesos enantioméricos entre el 54 y el 96% (Esquema 1.3). Sin embargo, estos métodos no parecen ser extrapolables a la *orto*-metalación enantioselectiva de otros ferrocenos sustituidos y, en última instancia, otra limitación proviene de la asequibilidad de la esparteína en una única forma enantiomérica.



Esquema 1.3

## 2) Orto-metalación diastereoselectiva de ferrocenos portadores de grupos auxiliares quirales directores.

Esta es con diferencia la estrategia más utilizada en la preparación de ferrocenos con quiralidad planar. Desde el primer ejemplo descrito por Ugi,<sup>55</sup> se

54. a) Laufer, R.; Veith, U.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *Can. J. Org. Chem.* **2006**, *84*, 356. b) Meallinos, C.; Szillat, H.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *354*, 370. c) Laufer, R. S.; Veith, U.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 629. d) Tsukazaki, M.; Tinkl, M.; Roglans, A.; Chapell, B. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 685. Para una aplicación de la (-) esparteína como aditivo en la *orto*-metalación de ferrocenilsulfonatos, véase: Metallinos, C.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1935
55. a) Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffman, P.; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389. b) Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffman, P.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 371.

han utilizado un gran número de grupos *orto*-directores quirales para la generación de quiralidad planar en ferrocenos 1,2-disustituidos, tales como la amina de Ugi (XXVIII), oxazolinas (XXIX),<sup>56</sup> sulfóxidos (XXX),<sup>57</sup> acetales (XXXI),<sup>58</sup> hidrazonas (XXXII),<sup>59</sup> azepinas (XXXIII),<sup>60</sup> pirrolidinas (XXXIV),<sup>61</sup> sulfoximinas (XXXV),<sup>62</sup> derivados de la efedrina (XXXVI),<sup>63</sup> y posteriormente imidazolinas (XXXVII)<sup>64</sup> y oxazafosfolidinas (XXXVIII)<sup>65</sup> (Figura 1.9). Sin embargo, entre todos ellos destacan por haber demostrado una elevada aplicabilidad y versatilidad la amina de Ugi (XXVIII), las ferroceniloxazolinas (XXIX) y los ferrocenilsulfóxidos (XXX).

- 
56. a) Sammakia, T.; Latham, H. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1629. b) Richards, C. J.; Damalidis, Y.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B. *Synlett* **1995**, 74. c) Sammakia, T.; Latham, H. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6002. d) Sammakia, T.; Latham, H. A.; Schaad, D. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 10. e) Nishibayashi, Y.; Uemura, S.; *Synlett* **1995**, 79. Para una revisión sobre ferrocenil-oxazolinas con quiralidad planar en catálisis asimétrica, véase: Sutcliffe, O. B.; Bryce, M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2297.
57. a) Riant, O.; Argouarch, G.; Guillaneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511. b) Rebière, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 568. c) Lagneau, N. M.; Chen, Y.; Robben, P. M.; Sin, H. -S.; Tasaku, K.; Chen, J.-S.; Robinson, P. D.; Hua, D. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7301.
58. a) Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733. b) Riant, O.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5835. c) Wölfe, H.; Kopacka, H.; Wurst, K. -H.; Ongania, K. -H.; Görtz, H.-H.; Preishuber-Pfügl, P.; Bildstein, B. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1197.
59. a) Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, J.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2421. b) Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Runsink, J. *Synlett* **1997**, 1462. c) Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Runsink, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, 2839.
60. Wildhalm, M.; Mereiter, K.; Bourghida, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2983.
61. a) Farrell, Y.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4209. b) Ganter, C.; Wagner, T. *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 1157.
62. Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Muñoz, K.; Raabe, G. *Organometallics* **2000**, *19*, 1648.
63. a) Farrel, A.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4208. b) Xiao, L.; Kizler, R.; Weissensteiner, W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8912. c) Wildhalm, M.; Mereiter, K.; Bourghuida, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2983.
64. Peters, R.; Fischer, D. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4137.
65. Vinci, D.; Mateus, N.; Wu, X.; Hancock, F.; Steiner, A.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 215.

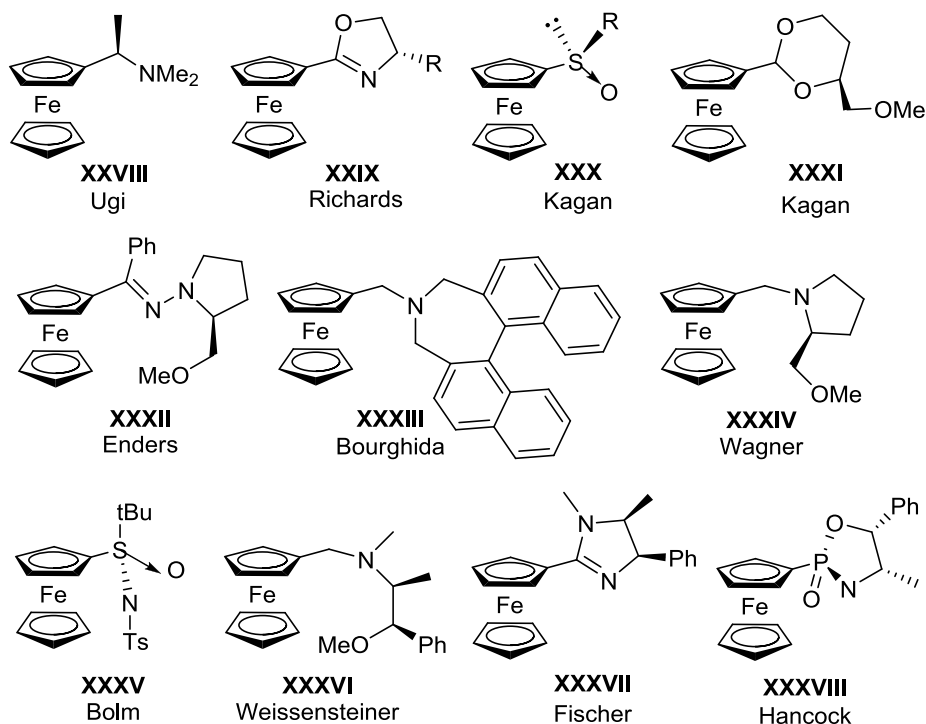


Figura 1.9

**a) *Orto*-metalación de la *N,N*-dimetil-1-ferroceniletilamina (amina de Ugi)**

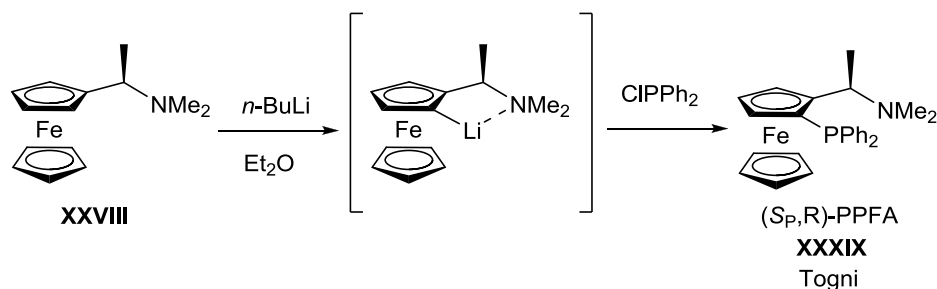
La *orto*-metalación de la (*R*)-*N,N*-dimetil-1-ferroceniletilamina (XXVIII), conocida como la amina de Ugi, constituye el primer ejemplo de esta estrategia y continúa siendo en la actualidad la alternativa más frecuente para la preparación de ferrocenos 1,2-disustituídos con quiralidad planar. La amina XXVIII es asequible en ambas formas enantioméricas mediante resolución del correspondiente racémico con ácido tartárico o mediante resolución enzimática,<sup>66</sup> o bien mediante síntesis enantioselectiva.<sup>67</sup> La *orto*-litiación de la amina (*R*)- XXVIII con *n*-BuLi tiene lugar de forma altamente diastereoselectiva en C-2 (y no en C-5) por razones estéricas. La posterior adición de clorodifenilfosfina proporciona el ligando (*S<sub>p</sub>*,*R*)-PPFA

66. Nicolosi, G., Patti, A., Piattelli, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 251.

67. Lam, W. -S.; Kok, S. H. Au-Yeung, T. T.-L.; Wu, J.; Cheung, H.-Y.; Lam, F.-L.; Yeung, C.-H.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 370.



XXXIX,<sup>68</sup> que presenta quiralidad central (*R*) y quiralidad planar (*S*) y que ha encontrado numerosas aplicaciones en catálisis asimétrica<sup>69</sup> (Esquema 1.4).



Esquema 1.4

Por otra parte, el fácil desplazamiento de la unidad de dimetilamino mediante procesos de  $S_N1$  con nucleófilos oxigenados, nitrogenados y fosfinas, que tiene lugar con completa retención de la configuración, ha permitido la preparación de algunas de las familias de ligandos ferrocénicos más importantes tales como BoPhoz (XL)<sup>70</sup> Josiphos (XLI)<sup>71</sup> y Walphos (XLII)<sup>72</sup> (Esquema 1.5).<sup>73</sup>

68. Hayashi, T.; Mise, T.; Fukushima, M.; Kagotani, M.; Nagashima, N.; Hamada, Y.; Matsumoto, A.; Kawakami, S.; Konishi, M.; Yamamoto, K.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 138.

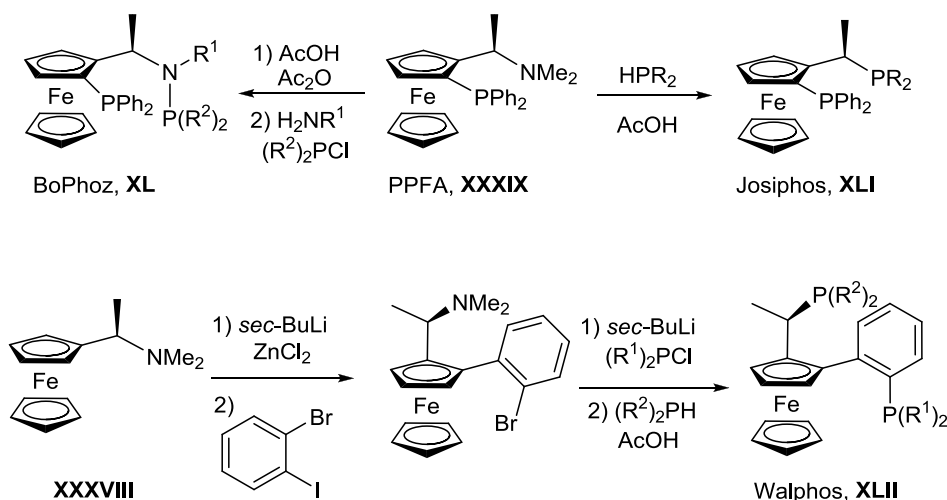
69. Para algunas aplicaciones del ligando PPFA, véase: a) Cullen, W. R.; Einstein, F. W. B.; Huang, C.-H.; Willis, A. C.; Yeh, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 988. b) Han, J. W.; Tokunaga, N.; Hayashi, T. *Synlett* **2002**, 871. c)

70. Boaz, N. W.; Debenham, S. D.; Mackenzie, E. B.; Large, S. E. *Org. Lett.* **2002**, 4, 421.

71. a) Togni, A.; Breutel, C.; Soares, M. C.; Zanetti, N.; Gerfin, T.; Gramlich, V.; Spindler, F.; Rihs, G. *Inorg. Chi. Acta* **1994**, 222, 213. b) Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4062. El grupo investigador de Hartwig ha descrito aplicaciones novedosas de complejos Josiphos-Pd: c) Fernández-Rodríguez, M. A.; Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2180. d) Shen, Q.; Shekhar, S.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1371.

72. Sturm, T.; Weissensteiner, W.; Spindler, F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 354, 160.

73. a) Spindler, F.; Malan, C.; Lotz, M.; Kesselgruber, M.; Pitterkow, U.; Rivas-Nass, A.; Briel, O.; Blazer, H. -U. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2299. b) Ireland, T.; Tappe, K.; Grossheimann, G.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 843. c) Ireland, T.; Grossheimann, G.; Wieser-Jeunesse, C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3212. Para una revisión reciente sobre el empleo de ligandos tipo Walphos en



Esquema 1.5

### b) Orto-metalación de ferroceniloxazolinás

Dada la probada efectividad de las oxazolinás quirales como ligandos en catálisis asimétrica,<sup>74</sup> no es de extrañar que la combinación de esta unidad estructural con la quiralidad planar de los ferrocenos 1,2-disustituídos haya conducido a familias de ligandos quirales muy interesantes. La preparación de ligandos ferrocenil-oxazolina mediante desprotonación diastereoselectiva en C-2 y posterior reacción con electrófilos fue descrita independientemente por los grupos de Richards,<sup>75</sup> Uemura<sup>76</sup> y Sammakia<sup>77</sup> empleando oxazolinás quirales portadoras de grupos voluminosos (Esquema 1.6). Dentro de este grupo de ligandos, cabe destacar

---

procesos de hidrogenación asimétrica, véase: Schuecker, R.; Mereiter, K.; Spindler, F.; Weissensteiner, W. *Adv. Syn. Catal.* **2010**, 6, 1063.

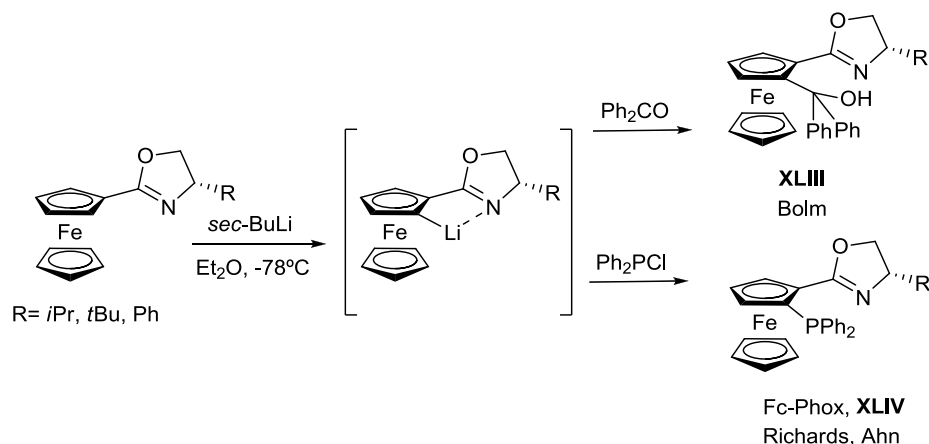
74. McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4151.

75. Richards, C. J.; Damalidis, T.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B. *Synlett* **1995**, 74.

76. Nishibayashi, Y., Uemura, S. *Synlett* **1995**, 79.

77. a) Sammakia, T.; Latham, H. A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1629. b) Sammakia, T.; Latham, H. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6002. c) Sammakia, T.; Latham, H. A.; Schaad, D. R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 10.

las hidroxioxazolinas **XLIII** con coordinación N,O desarrolladas por Bolm<sup>78</sup> y especialmente las fosfinooxazolinas **XLIV** con coordinación mixta P,N (Fc-Phox),<sup>79</sup> descritas originariamente por Richards<sup>80</sup> y Ahn.<sup>81</sup>



Esquema 1.6

### c) *Orto*-metalación de ferrocenilsulfóxidos

La desprotonación diastereoselectiva de ferrocenilsulfóxidos empleando bases de litio fue descrita por Kagan y col. en 1993.<sup>57</sup> Por ejemplo, la desprotonación del (5)-ferrocenil-*p*-tolilsulfóxido tiene lugar con completa diastereoselectividad (*ed* > 89%) empleando LDA como base en THF a -78 °C. La adición de electrófilos sobre la

78. a) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1548. b) Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3997. c) Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14850. d) Bolm, C.; Hidebrand, J. P.; Muñoz, K.; Hermanns, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3284.

79. Para ejemplos sobre ligandos ferrocenil-Phox, véase: a) Takei, I.; Nishibayashi, Y.; Ishii, Y.; Mizobe, Y.; Uemura, S.; Hidai, M. *Chem. Commun.* **2001**, 2360. b) Malone, Y. M.; Guiry, P. J. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 603, 110. c) Cheng, K.-G.; Miyake, Y.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1* **2000**, 2725.

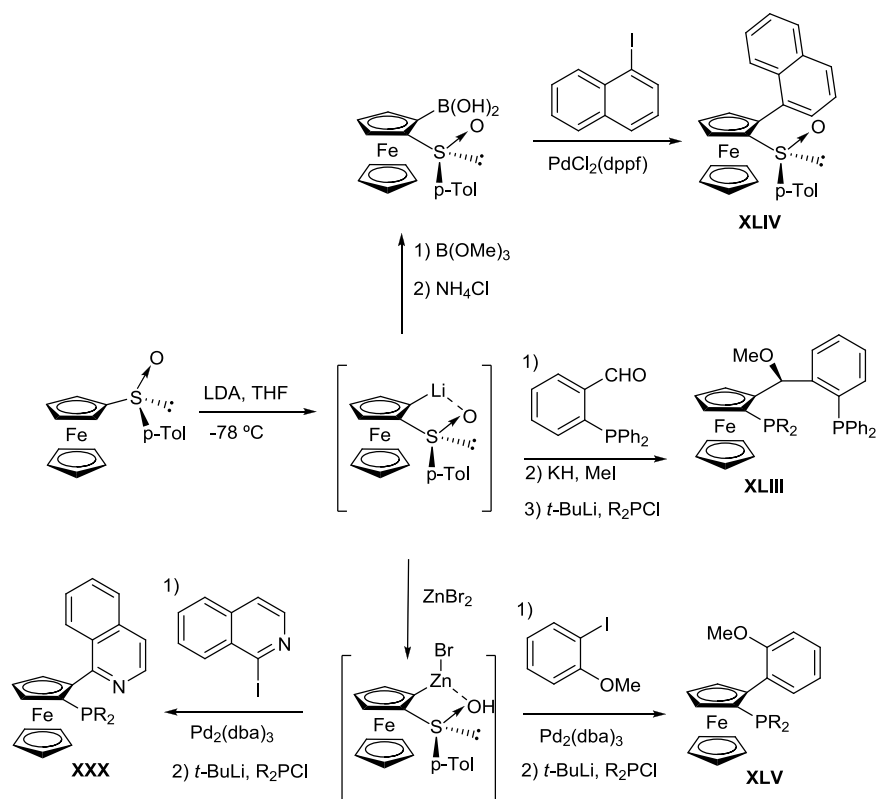
80. Richards, C. J.; Mulvaney, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1419.

81. Ahn, K. H.; Cho, C.-W.; Baek, H.-H.; Park, J.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4937.

57. a) Riant, O.; Argouarch, G.; Guillaneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3511. b) Rebière, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 568. c) Lagneau, N. M.; Chen, Y.; Robben, P. M.; Sin, H. -S.; Tasaku, K.; Chen, J.-S.; Robinson, P. D.; Hua, D. H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 7301.

especie litiada intermedia permite la obtención de ferrocenil sulfóxidos con quiralidad planar.<sup>82</sup> También se ha descrito que un intercambio litio-cinc y litio-boro de la especie litiada intermedia permite la introducción de grupos aromáticos mediante acoplamiento de Negishi<sup>83</sup> o Suzuki,<sup>84</sup> respectivamente. Por otra parte, una gran ventaja que posee el grupo sulfinilo es que puede ser reemplazado posteriormente por otro grupo mediante el tratamiento con *t*-BuLi y adición posterior de un electrófilo. El Esquema 1.7 muestra a modo de ejemplo algunos ligandos que se han preparado siguiendo esta metodología, tales como los ligandos XLIII,<sup>85</sup> y XLIV<sup>86</sup> y XLV<sup>84</sup> descritos por Johanssen.

- 
82. a) Lagneau, N. M.; Chem, Y.; Robben, P. M.; Sin. H.-S.; Takasu, K., Chem, J.-S.; Robinson, P. D.; Hua, D. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7301. b) Hua, D. H.; Lagneau, N. M.; Chem, Y.; Robben, P. M.; Clapham, G.; Robinson, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4508.
83. a) Kloetzing, R. J.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 116. b) Pedersen, H. L.; Johansen, M. *Chem. Commun.* **1999**, 2517.
84. Seitzberg, J. G.; Dissing, C.; Søjtofte, I.; Norrby, P.-O.; Johansenn, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8332.
85. Lotz, M.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4708.
86. Kloetzing, R. J.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 116.

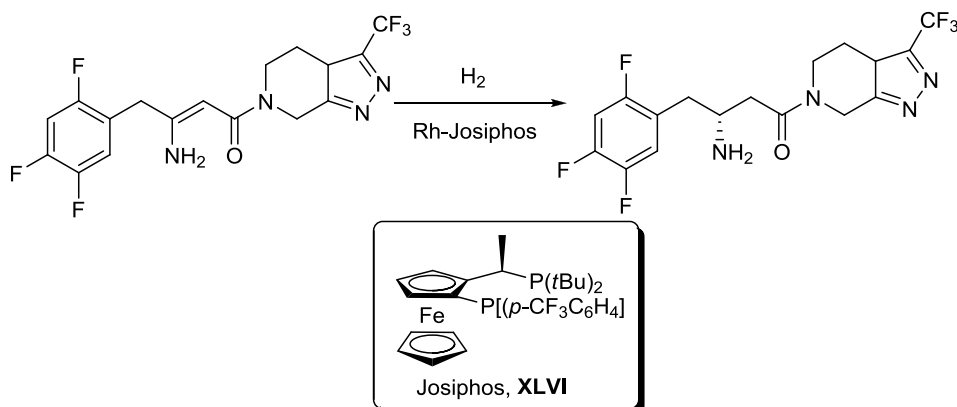


Esquema 1.7

Un fiel reflejo del gran interés práctico de ligandos quirales con estructura ferrocénica es la participación de éstos en sistemas catalíticos aplicados a procesos industriales.<sup>87</sup> La compañía Merck, en colaboración con Solvias AG, ha desarrollado un proceso para la manufacturación de MK-0431, un fármaco para el tratamiento de la diabetes. La etapa clave de la síntesis consiste en la hidrogenación asimétrica de una enamina catalizada por un complejo de rodio y ligandos de tipo Josiphos XLVI (Esquema 1.8).<sup>88</sup>

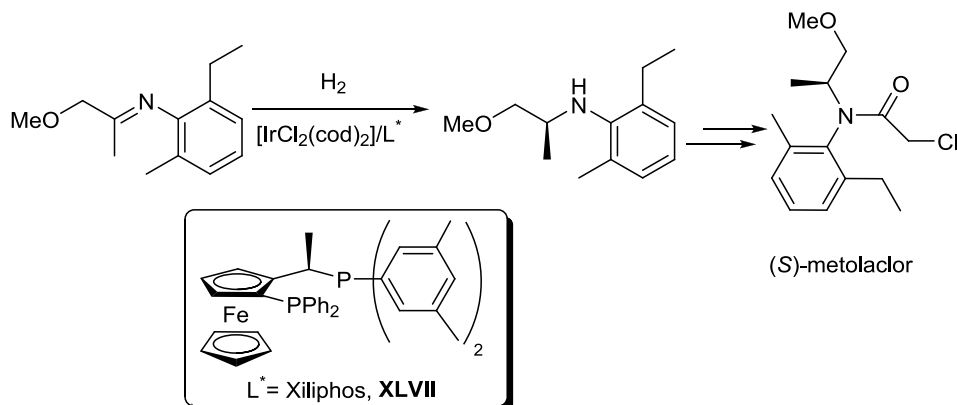
87. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*; Blaser, H. U.; Schmidt, E. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

88. a) Rouhi, M. *Chem. Eng. News* **2004**, 82, 28. b) Hsiao, Y.; Rivera, N. R.; Rosner, T.; Krska, S. W.; Njolito, E.; Wang, F.; Sun, Y.; Armstrong III, J. D.; Grabowski, E. J. J.; Tillyer, R. D.; Spindler, F.; Malan, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9918.



Esquema 1.8

Otro miembro de esta familia de ferrocenilfosfinas quirales, el Xiliphos (**XLVII**), ha sido aplicado por Syngenta AG en la preparación a escala industrial del herbicida (*S*)-metolaclor, cuya etapa clave consiste en la hidrogenación enantioselectiva de una imina catalizada por iridio<sup>89</sup> (Esquema 1.9). Este procedimiento se aplica hoy en día a la producción de más de 10.000 toneladas anuales de (*S*)-metolaclor. Desde un punto de vista práctico, es especialmente destacable la excepcionalmente baja carga catalítica que requiere el proceso (0.0001 mol% de catalizador de iridio).



Esquema 1.9

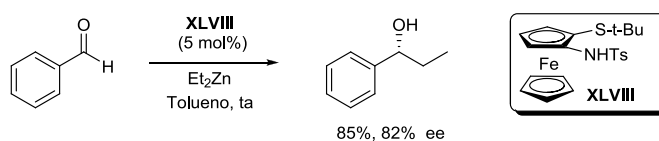
89. Dorta, R.; Broggini, D.; Stoop, R.; Spindler, F.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 267.

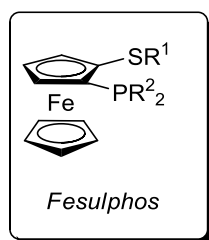
#### 1.4. ANTECEDENTES DEL GRUPO INVESTIGADOR: LIGANDOS FESULPHOS

Una de las líneas generales de investigación de nuestro grupo es el desarrollo de nuevos métodos de síntesis asimétrica basados en compuestos de azufre adecuadamente funcionalizados. Aparte de nuestro interés en la utilización de sulfóxidos, sulfonas y *N*-sulfoniliminas en procesos asimétricos catalizados por metales de transición,<sup>90</sup> en el año 2002<sup>91</sup> describimos una familia novedosa de ligandos con estructura ferrocénica, los 1-fosfino-2-sulfenilferrocenos (**4**), denominados de forma simplificada **Fesulphos**<sup>92</sup> (*Phosphino-Sulfenil-Ferrocenes*, Figura 1.10).

90. Selección de referencias del grupo de investigación sobre **vinil sulfóxidos**: a) Díaz Bueno, N.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129. **Vinil sulfonas**: b) Llamas, T.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329. c) Mauleón, P.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1291. **N-sulfonil iminas**: d) Esquivias, J.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1480. e) Esquivias, J.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9257. f) Esquivias, J.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 629. Para una revisión general sobre la aplicación de sulfonas en síntesis asimétrica, véase: Carretero, J. C.; Arrayás, R.; Adrio, J. *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*, **2008**, 291.
91. Priego, J., García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T. Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2512.
92. a) Priego, J., García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T. Carretero, J. C. *Chem. Comm.* **2002**, 2512. b) García-Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679.

Nuestro grupo también ha desarrollado una familia de ligandos con coordinación mixta N,S: los 1-amino-2-sulfenilferrocenos (**XLVIII**) que han encontrado aplicación en catálisis asimétrica. Por ejemplo, los ligandos portadores de un grupo sulfonamida en C-2 han proporcionado elevados excesos enantioméricos en la reacción de adición de dietilcinc a aldehídos aromáticos. Véase: a) Priego, J., García-Mancheño, O.; Cabrera, S.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2001**, 2026. b) Priego, J., García-Mancheño, O.; Cabrera, S.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1346.





- Coordinación P/S
- Quiralidad planar
- Sólidos cristalinos, estables térmicamente y al aire
- Propiedades electrónicas y estéricas fácilmente modulables
- El ligando modelo ( $R^1 = \text{StBu}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ) es comercial

**Figura 1.10**

Este tipo de ligandos quirales presenta un conjunto de características estructurales y químicas singulares que los hacen muy atractivos en catálisis asimétrica:

- Coordinación bidentada P,S con el metal,<sup>93</sup> en lugar de las habituales coordinaciones P,P y P,N presentes en los ligandos ferrocénicos habituales.
- Quiralidad planar como única fuente de inducción asimétrica en lugar de la tradicional combinación de quiralidad central y planar presente en la mayoría de ligandos ferrocénicos (por ejemplo Josiphos, Walphos...).
- Ligandos fácilmente asequibles, en cantidad de gramos, en tres etapas a partir del ferroceno (sulfinilación, fosfinilación via *orto*-metalación y reducción del sulfoxido). Esta síntesis modular permite un fácil refinamiento (“fine tuning”) de las propiedades estéricas y electrónicas en torno a los átomos de P y S coordinantes, sin más que variar el agente de sulfinilación o la diaril o dialquil fosfina.
- Son sólidos cristalinos coloreados, fácilmente purificables por recristalización o mediante columna cromatográfica, con completa estabilidad configuracional y elevada estabilidad térmica y al aire.
- Desde el año 2007 el ligando Fesulphos modelo ( $R^1 = \text{StBu}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ) es comercial (Sigma-Aldrich).

93. Para una revisión reciente sobre ligandos de ferroceno quirales portadores de funciones de azufre, véase: Bonini, B. F.; Fochi, M. F.; Ricci, A. *Synlett*, **2007**, 360.



### 1.4.1. Síntesis los ligandos Fesulphos

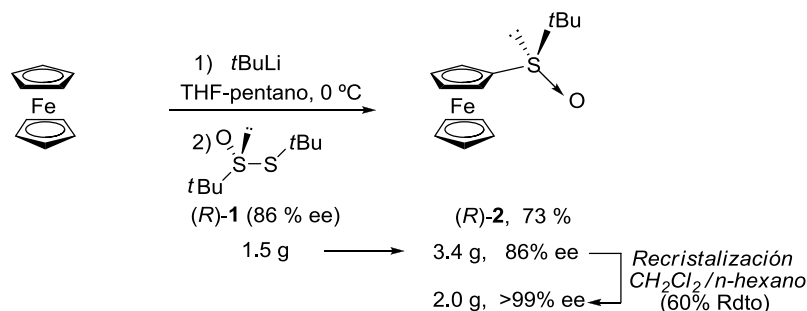
Debido a que en la optimización de los procesos de catálisis asimétrica es fundamental poder ajustar fácilmente las propiedades estéricas y electrónicas del ligando quiral, nuestro grupo ha desarrollado un método muy general de síntesis de ligandos Fesulphos con amplia modulación estructural.

#### a) Modificación del sustituyente unido al átomo de fósforo en C-2

La preparación de la familia de ligandos Fesulphos se basa en una modificación del procedimiento descrito por Kagan<sup>57</sup> de desprotonación diastereoselectiva del *terc*-butilsulfinil ferroceno **2** con una base de litio, seguido de la adición del electrófilo apropiado sobre la especie litiada intermedia. A pesar de que la síntesis de **2** se encontraba descrita en la bibliografía utilizando sulfitos quirales como agentes sulfinilantes,<sup>94</sup> su difícil reproducibilidad nos llevó a desarrollar un método alternativo eficaz y fácilmente escalable.<sup>92</sup> Así, la sulfinilación directa del ferrocenil-litio con el (*R*)-*terc*-butiltiosulfinato de *terc*-butilo (**1**), conocido como el agente sulfinilante de Ellman,<sup>95</sup> conduce al sulfinilferroceno **2** con buen rendimiento sin que se produzca racemización en el sulfóxido. Dado que la síntesis del tiosulfinato (*R*)-**1** a escala multigramo (hasta 100 g) proporciona este compuesto con un 86% *ee*, su reacción con ferrocenil-litio dio lugar a (*R*)-**2** con la misma pureza óptica. A su vez, la elevada cristalinidad de (*R*)-**2** permite su fácil

- 
57. a) Riant, O.; Argouarch, G.; Guillaneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511. b) Rebière, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 568. c) Lagneau, N. M.; Chen, Y.; Robben, P. M.; Sin, H. -S.; Tasaku, K.; Chen, J.-S.; Robinson, P. D.; Hua, D. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7301.
94. a) Diter, P.; Samuel, O.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 549. b) Rebière, F.; Samuel, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991.
92. a) Priego, J., García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T. Carretero, J. C. *Chem. Comm.* **2002**, 2512. b) García-Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679.
95. a) Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Organic Synthesis* **2005**, *82*, 157. b) Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317. c) Blum, S. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 150. d) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011. e) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.

enriquecimiento enantiomérico mediante una simple recrystalización de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexano, obteniéndose con una pureza enantiomérica superior al 99% (Esquema 1.10).



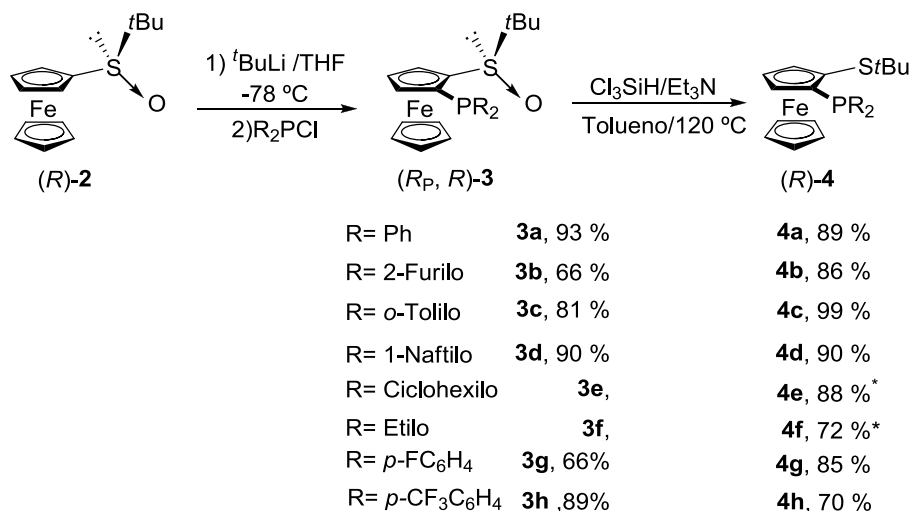
Esquema 1.10

La *orto*-litiación altamente diastereoselectiva de (R)-2 en C-2 había sido descrita inicialmente por Kagan y posteriormente por Hua<sup>82b</sup> empleando como base *n*-BuLi o el 2,4,6-triisopropilfenil-litio, respectivamente. Nuestro grupo investigador ha comprobado posteriormente que el empleo de *t*-BuLi también conduce a la *orto*-metalación en C-2 con completa diastereoselectividad. El tratamiento del intermedio litiado con una clorofosfina<sup>96</sup> permitió la fácil introducción del grupo coordinante fosfina (3). Una vez que el grupo sulfinilo ha cumplido su función de inducir quiralidad planar en el sistema ferrocénico, los ligandos Fesulphos (Esquema 1.11), se obtuvieron enantioméricamente puros mediante reducción del sulfóxido a tioéter (4) con  $\text{Cl}_3\text{SiH}/\text{Et}_3\text{N}$ . Los rendimientos globales de esta secuencia en dos etapas son elevados (en general 60-80%). Para cubrir un abanico amplio de fosfinas con diferentes propiedades estéricas y electrónicas se prepararon los ocho ligandos

82b. Ahn, K. H.; Cho, C.-W.; Baek, H.-H.; Park, J.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4937.

96. Con excepción de la clorodifenilfosfina, la dicitclohexilfosfina y la clorodietilfosfina, el resto de clorofosfinas no son comerciales, por lo que se prepararon siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía basados en la reacción del  $\text{PCl}_3$  con reactivos de Grignard u organolíticos. Para la preparación de clorofosfinas, véase: a) Andersen, N. G.; McDonald, R.; Keay, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 263. b) Casalnuovo, A. L.; RajanBabú, T. V.; Ayers, T. A.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869.

Fesulphos **4a-h** indicados en el Esquema 1.11, de naturaleza diarilfosfina (**4a**, **4c**, **4d**, **4g**, **4h**), diheteroarilfosfina (**4b**) y dialquilfosfina (**4e** y **4f**).



\*Rendimiento global para las dos etapas

Esquema 1.11

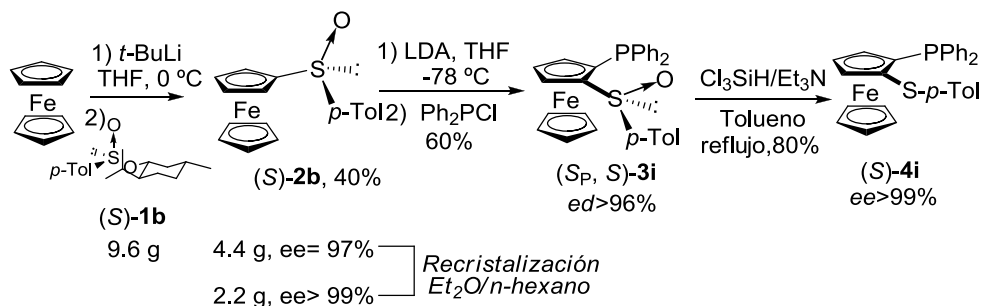
#### b) Modificación del sustituyente unido al átomo de azufre en C-1

Para evaluar la influencia de un grupo menos voluminoso en el átomo de azufre se sintetizó el *p*-tolilsulfinil-difenilfosfinoferroceno **4i** empleando la misma estrategia (Esquema 1.12).<sup>92</sup> La sulfinilación del ferrocenil-litio con (*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo [(*S*)-**1b**] enantiopuro condujo al *p*-tolilsulfinilferroceno (*S*)-**2b**<sup>97</sup> con un 97% *ee*. La ligera pérdida de pureza enantiomérica que tiene lugar en la etapa de sulfinilación se subsana mediante una simple recristalización de éter/*n*-hexano, que conduce a (*S*)-**2b** enantioméricamente puro (>99% *ee*). La

92. a) Priego, J., García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T. Carretero, J. C. *Chem. Comm.* **2002**, 2512. b) García-Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3679.

97. La síntesis del (*S*)-*p*-tolilsulfinilferroceno **1b** había sido descrita con anterioridad a partir del tributilferrocenilestannano, generando el ferrocenil-litio mediante intercambio estaño-litio a -78 °C y posterior reacción con el (*R*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo: Guillaneux, D.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2502.

posterior *orto*-litiación de (S)-2b con LDA como base, reacción *in situ* con la clorodifenilfosfina y reducción final del grupo sulfinilo condujo al ligando 4i (de configuración planar opuesta a sus análogos de *terc*-butilsulfenilferroceno debido a la configuración (S) del sulfóxido de partida).



### c) Ligandos homólogos

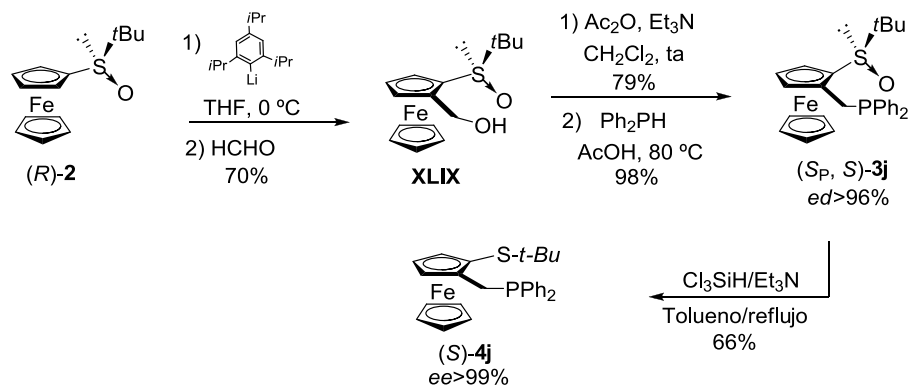
Con objeto de seguir ampliando la modulación estructural de los ligandos Fesulphos, otro parámetro importante es la influencia del tamaño del metalaciclo resultante tras la coordinación bidentada al metal. Para ello, se prepararon el ligando fosfina 4j (homólogo carbonado en C-2 del ligando 4a) y la aminofosfina estructuralmente referible 4k. Ambos ligandos deberían generar un metalaciclo de 6 eslabones en lugar de uno de cinco miembros.<sup>98</sup>

Aprovechando que la posición bencílica del ferroceno se encuentra muy activada en procesos de  $S_N1$ , el ligando homólogo 4j se preparó con facilidad a partir del derivado hidroximetílico (XLIX), cuya síntesis había sido descrita con anterioridad por el grupo de Hua<sup>82a</sup> (Esquema 1.13). Así, la activación del grupo hidroxilo en forma de acetato y posterior reacción con  $Ph_2PH$  proporcionó a la

82a. Lagneau, N. M.; Chem, Y.; Robben, P. M.; Sin, H.-S.; Takasu, K., Chem, J.-S.; Robinson, P. D.; Hua, D. H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 7301.

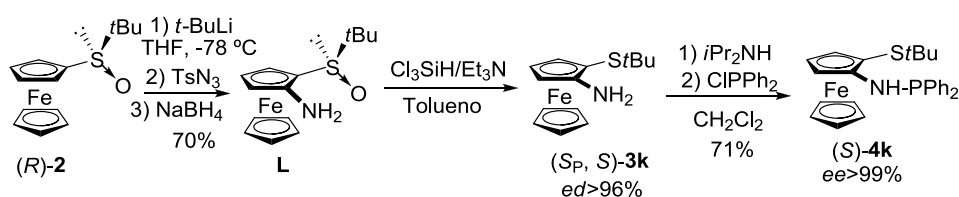
98. El grupo de Evans había demostrado con sus ligandos de tipo sulfenil-fosfinito que la formación de un paladaciclo de seis eslabones proporcionaba muy buenos resultados en la reacción de sustitución alílica asimétrica catalizada por paladio. Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7905.

sulfinilfosfina **3j**, que se sometió inmediatamente a la reducción habitual con  $\text{Cl}_3\text{SiH}/\text{Et}_3\text{N}$  en tolueno a 120 °C.



Esquema 1.13

La aminofosfina **4k** se preparó en tres etapas a partir del ferrocenilsulfóxido  $(R)\text{-2}$ . La introducción del grupo amino se llevó a cabo mediante *orto*-metalación diastereoselectiva de  $(R)\text{-2}$  y tratamiento de la especie litiada con  $\text{TsN}_3$ , seguido de reducción *in situ* con  $\text{NaBH}_4$ , obteniéndose así la sulfinilferrocenilamina **L** con buen rendimiento. La reducción del grupo sulfinilo con  $\text{Cl}_3\text{SiH}$  y posterior tratamiento de **3k** con  $\text{ClPPh}_2$  en medio básico proporcionó el ligando **4k** (Esquema 1.14).



Esquema 1.14

#### d) Sistemas no ferrocénicos con quiralidad planar

Como último aspecto de diversidad estructural en ligandos quirales de azufre, nuestro grupo también extendió el concepto de quiralidad planar y coordinación P,S a sistemas no ferrocénicos. Concretamente, se preparó el ligando *Cosulphos*, análogo al ligando **4a** pero con esqueleto de  $(\eta^5\text{-ciclopentadienil})(\eta^4\text{-$

tetrafenilciclobutadienil)cobalto y completa sustitución en el anillo inferior<sup>99</sup> (Figura 1.11).

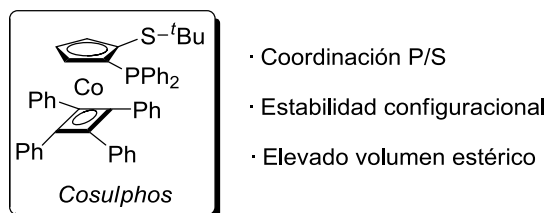
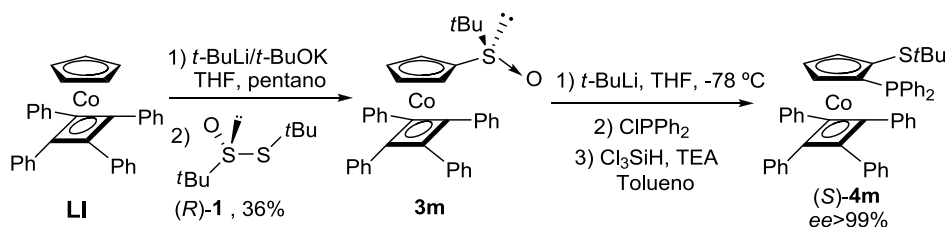


Figura 1.11

La preparación de *Cosulphos* a partir de **LI** se efectuó siguiendo la misma estrategia empleada para los ligandos *Fesulphos* (Esquema 1.15). Sin embargo, en este caso la preparación del sulfinil derivado **3m** resultó un auténtico desafío, consiguiéndose finalmente en presencia de la superbases descrita por Schlosser.



Esquema 1.15

#### 1.4.2. Aplicación de los ligandos *Fesulphos* en catálisis asimétrica

Desde el inicio, los ligandos *Fesulphos* demostraron un comportamiento excelente en diversos procesos de catálisis asimétrica. Más concretamente, al inicio de esta Tesis Doctoral la familia de ligandos *Fesulphos* ya había proporcionado excelentes resultados en varias reacciones catalizadas por paladio y cobre.<sup>100</sup> Por otra parte, también desde un principio pudo contrastarse la necesidad de la

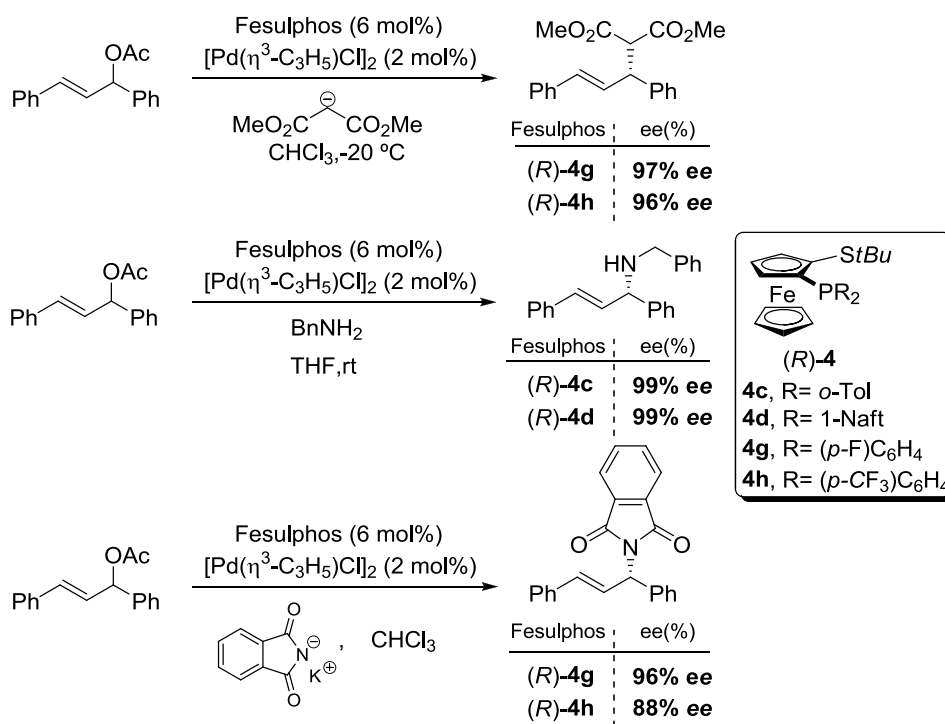
99. Gómez-Arrayás, R.; García Mancheño, O.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2004**, 1654.

100. Tesis Doctoral de Olga García Mancheño (UAM Junio 2005) y de Silvia Cabrera (UAM Septiembre 2006).

presencia de un grupo tioéter muy voluminoso (grupo *terc*-butilo) para la obtención de inducciones asimétricas elevadas.

### a) Sustitución alílica asimétrica catalizada por Pd<sup>101</sup>

Los ligandos Fesulphos proporcionaron enantioselectividades muy elevadas (hasta 99.5% ee) en reacciones de sustitución alílica catalizada por paladio de acetatos alílicos con nucleófilos carbonados (malonato de dietilo) y nitrogenados (bencilamina y ftalimida) (Esquema 1.16). En estas transformaciones los mejores resultados se obtienen con la utilización de fosfinas muy voluminosas [por ejemplo la bis(1-naftil)fosfina **4d** o la bis(*o*-tolil)fosfina **4c**] o pobres electrónicamente [por ejemplo la bis(*p*-fluorofenil)fosfina **4g**].



Esquema 1.16

101. a) Priego, J.; García-Mancheño, O.; Cabrera, S.; Gómez-Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2512. b) García-Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez-Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3679.

El aislamiento y posterior caracterización por difracción de rayos X del complejo Fesulphos-Pd-sustrato LII (Figura 1.12) indica que la alta inducción obtenida con estos ligandos se debe a una combinación sinérgica de efectos electrónicos (mayor influencia *trans* del grupo fosfina) y estéricos (generación de un entorno estéricamente muy diferenciado tras generación de un átomo de azufre estereogénico como epímero único).

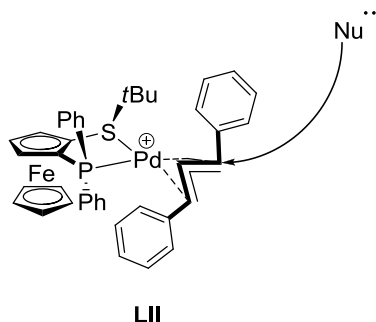


Figura 1.12: Complejo  $\pi$ -alil-Pd-Fesulphos, LII

**b) Apertura enantioselectiva de alquenos heterobíclicos catalizada por Pd<sup>102</sup>**

En el año 2000 el grupo de Lautens describió la reacción de desimetrización de oxabenzonorbornadienos con especies de dialquilzinc catalizada por especies Pd-Binap (II) o Pd-Phox(XV).<sup>103</sup> Lautens y col. estudiaron igualmente el mecanismo del proceso, sugiriendo que transcurre a través de especies catiónicas de tipo alquil-Pd(II).<sup>104</sup> Con este precedente nuestro grupo preparó la especie Fesulphos-Pd(Me)·(Cl) LIII y demostró su excelente reactividad e inducción asimétrica en la reacción de desimetrización de alquenos oxabíclicos aromáticos y

102. a) Cabrera, S.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Synthesis*, **2006**. b) Cabrera, S., Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394. c) Cabrera, S., Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3944.

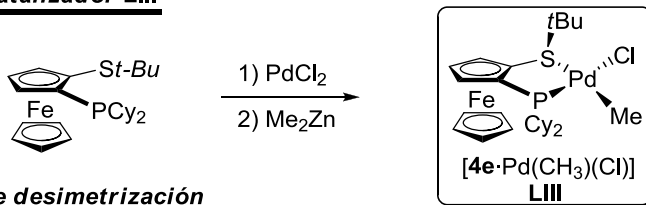
103. Lautens, M.; Renaud, J.-L.; Hiebert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1804.

104. Para revisiones bibliográficas, véase: a) Lautens, M.; Fagnou, K. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, 101, 5455. b) Lautens, M.; Fagnou, K.; Hieber, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 48.

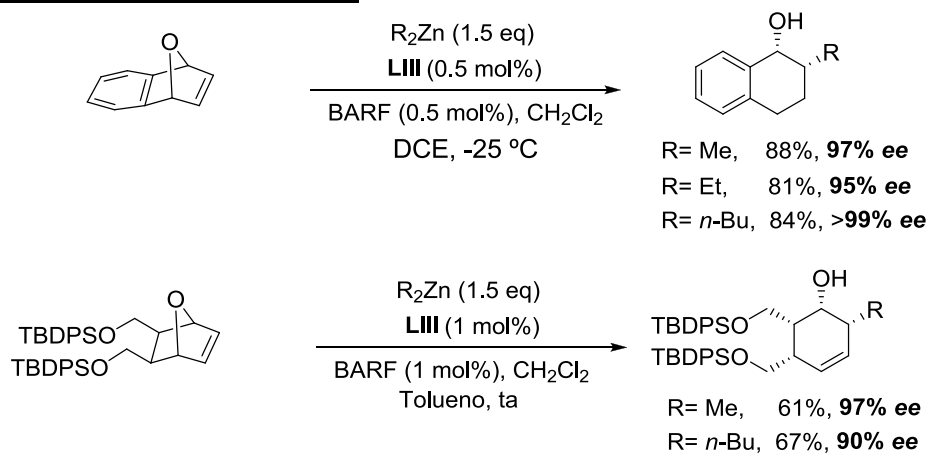


no aromáticos (Esquema 1.17). La especie catalíticamente activa se genera “*in situ*” a partir del complejo de Pd(II) y cantidades catalíticas del reactivo de Brookhart (BARF). En estas condiciones la reacción tiene lugar con una excelente enantioselectividad (habitualmente >95% ee) en presencia de una baja carga catalítica (0.5-1 mol%).

#### Síntesis del catalizador LIII



#### Reacciones de desimetrización



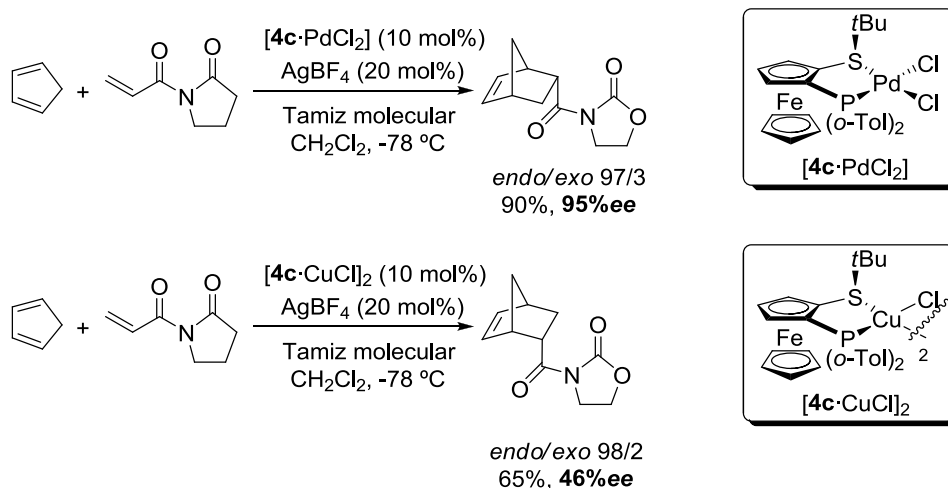
Esquema 1.17

#### c) Reacción de Diels-Alder catalizada por Pd y Cu<sup>105</sup>

También se estudió el comportamiento de los complejos organometálicos de los ligandos Fesulphos como ácidos de Lewis quirales en reacciones clásicas de la química orgánica como la reacción de Diels-Alder. Concretamente, las especies formalmente dicatiónicas de paladio(II) generadas *in situ* mediante tratamiento de complejos [Fesulphos·PdCl<sub>2</sub>] con una sal de plata (AgBF<sub>4</sub>) proporcionaron excelentes niveles de reactividad y enantioselectividad en la reacción estándar de Diels-Alder

105. García Mancheño, O.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Organometallics* **2005**, *24*, 557.

entre el ciclopentadieno y la *N*-acrililoxazolidinona. En esta reacción la combinación del complejo  $[4c\cdot PdCl_2]$  (conteniendo la fosfina voluminosa di(*o*-tolil)fosfina) y  $AgBF_4$  resultó óptima, alcanzándose un 95% *ee*. Es interesante mencionar que en el caso de utilización del mismo ligando, pero en forma de complejo de  $Cu^I$   $[4c\cdot CuCl]_2$  esta reacción de Diels-Alder tuvo lugar con generación del enantiómero contrario (Esquema 1.18).



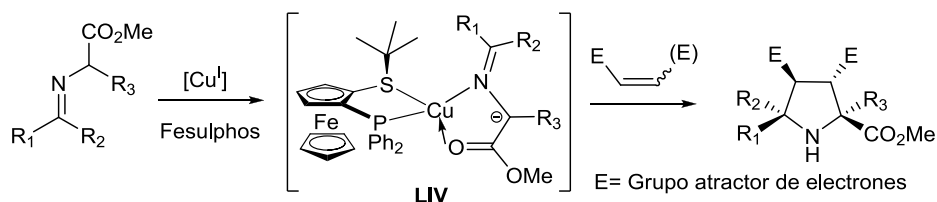
Esquema 1.18

#### d) Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino

Es importante resaltar que en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino los ligandos Fesulphos han proporcionado la mayor versatilidad estructural descrita hasta la fecha, muy superior a la del resto de ligandos utilizados en esta reacción.<sup>106</sup>

106. Para revisiones bibliográficas sobre la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica, véase: a) K. V. Gothelf, *Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis*; S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, Eds.; Wiley-VCH: Verlag, 2001, pág. 211. b) C. Nájera, J.M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272. c) I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765. d) M. Bonin, A. Chauveau, L. Micouin, *Synlett* **2006**, 2349. e) G. Pandey, P. S. Banerjee, R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484. f) H. Pellisier,

Así, desde el trabajo seminal de nuestro grupo en 2005,<sup>107</sup> utilizando como sistema catalítico complejos Fesulphos-Cu<sup>I</sup>, se han obtenido excelentes reactividades y enantioselectividades en la cicloadición de iminoésteres con una amplia variedad de dipolarófilos, incluyendo acrilatos, fumaratos, maleatos, maleimidas, nitroalquenos, enales, enonas<sup>108</sup> y vinilsulfonas<sup>109</sup> (Esquema 1.19). Más recientemente este sistema catalítico se ha utilizado con éxito en la reacción con fullereno, para proporcionar fullereno-pirrolidinas con elevado exceso enantiomérico.<sup>110</sup> Interesados en estudiar el origen de la alta enantioselectividad, aislamos el complejo Fesulphos-Cu- $\alpha$ -iminoéster **LIV** y determinamos su coordinación bidentada N,O por RMN y cálculos teóricos.



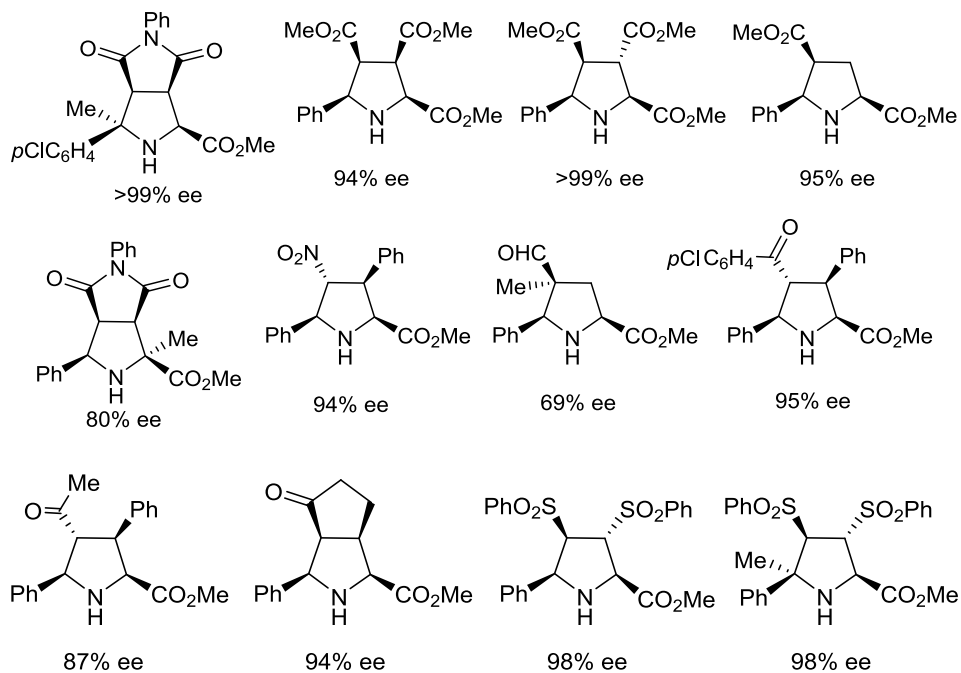
*Tetrahedron* **2007**, 63, 3235. g) L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2887.

107. Cabrera, S.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394.

108. Hernández, J.; Gómez-Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2009**, 11, 393.

109. López-Pérez, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10084.

110. Filippone, S.; Maroto, E. E.; Martín-Domenech, A.; Suarez, M.; Martín, N. *Nature Chem.* **2009**, 1, 578.



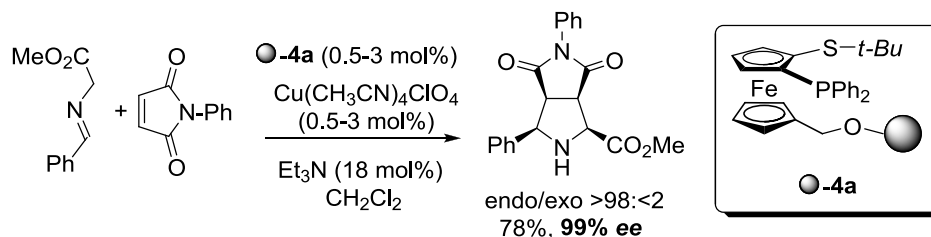
Esquema 1.19

Estudios teóricos, realizados en colaboración con el grupo del Prof. Cossío, demostraron que el origen de esta elevada enantioselectividad se debe a la formación selectiva del complejo intermedio Fesulphos-Cu-iminoéster (LIV) en el que una de las caras del metalo-dipolo está fuertemente impedida por la presencia del grupo *terc*-butilo del azufre.<sup>111</sup>

En el contexto de la utilización de ligandos quirales reciclables, nuestro grupo también ha desarrollado la inmovilización de los ligandos Fesulphos en resinas poliméricas de tipo Merrifield.<sup>112</sup> Estos ligandos insolubles proporcionan enantioselectividades muy similares a la de sus homólogos solubles, recuperándose del medio de reacción por simple filtración (Esquema 1.20).

111. Cabrera, S.; Gómez-Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Cossío, F. P. Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 6587.

112. Martín-Matute, B.; Pereira, S. I.; Peña-Cabrera, E.; Adrio, J.; Silva, A. M. S.; Carretero, J. C. *Adv. Synt. Catal.* **2007**, 349, 1714.

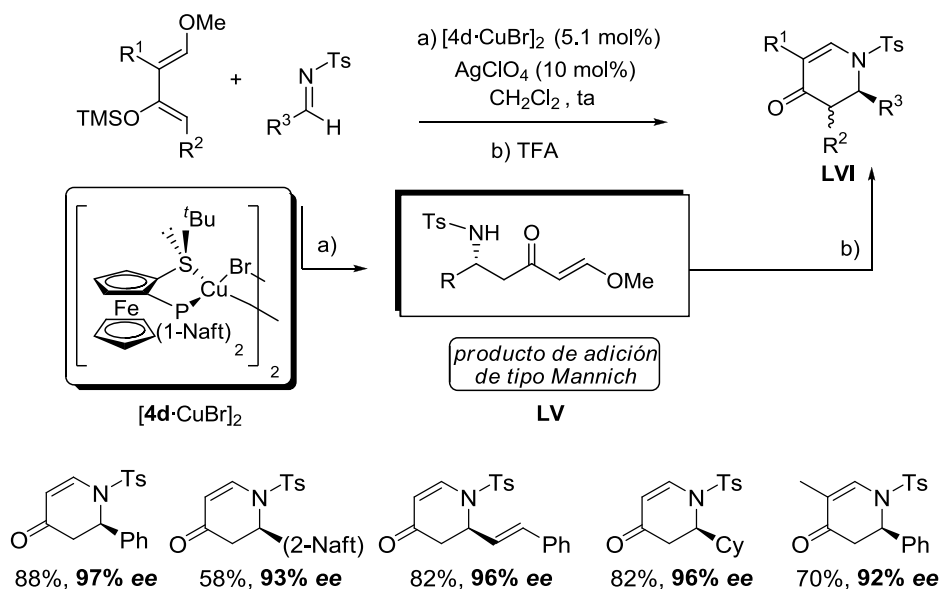


Esquema 1.20

#### d) Reacción de aza Diels-Alder catalizada por ácidos de Lewis de Cu<sup>113</sup>

La reacción formal de cicloadición de aza Diels-Alder entre *N*-sulfonil iminas y dienos del tipo Danishefski catalizada por complejos Fesulphos-Cu<sup>I</sup> constituye un método sintético muy valioso para la obtención de 4-piridonas enantioenriquecidas (Esquema 1.21). El sistema catalítico se basa en la generación de un complejo catiónico quiral Fesulphos-Cu<sup>I</sup> formado a partir del complejo dimérico [**4d**-CuBr]<sub>2</sub> y AgClO<sub>4</sub> como agente secuestrante de halógenos. El alcance estructural de la reacción es muy amplio, proporcionando buenos resultados con *N*-sulfonil iminas arílicas, iminas α,β-insaturadas y alifáticas. Es importante destacar que esta reacción formal [4+2] transcurre en dos etapas: reacción inicial tipo Mannich entre el fragmento de éter sililado del dieno de Danishefsky y la *N*-sulfonil imina, con formación del aducto Mannich **LV**, y posterior ciclación ácida “in situ” para conducir a las 2,3-dihidro-4-piridonas *N*-tosiladas **LVI**.

113. a) García Mancheño, O.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 456. b) García Mancheño, O.; Adrio, J.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10294.



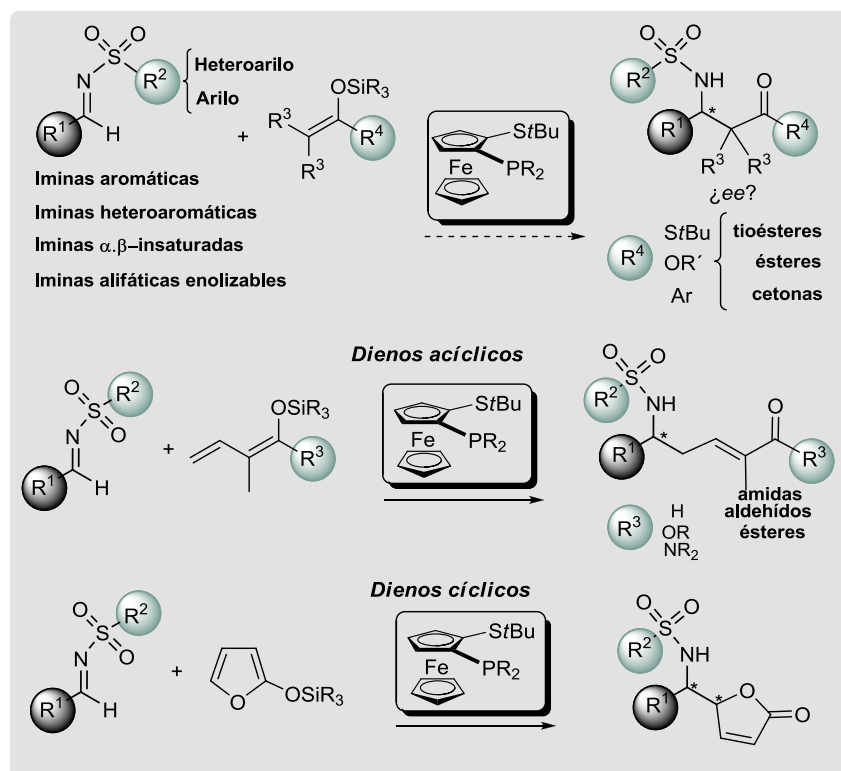
Esquema 1.21

### 1.5.- PLANTEAMIENTO DE ESTA TESIS DOCTORAL

Dados los excelentes resultados obtenidos con los ligandos Fesulphos y especialmente sus complejos de  $\text{Pd}^{\text{II}}$  y  $\text{Cu}^{\text{I}}$ , nos planteamos extender la utilización de estos ligandos a otros procesos fundamentales de formación de enlaces C-C.

Concretamente, teniendo en cuenta que la reacción de aza Diels-Alder comentada anteriormente transcurre a través de una reacción inicial tipo Mannich, como objetivo fundamental de esta Tesis Doctoral nos planteamos el estudio sistemático de los ligandos Fesulphos en reacciones de Mannich catalíticas asimétricas.

Los resultados obtenidos, tanto en la reacción de Mannich como en la prácticamente inédita reacción de Mannich viníloga se describen en los capítulos 2 y 3, respectivamente (Esquema 1.22).



Esquema 1.22





**CAPÍTULO 2:**  
**Reacción de Mannich catalítica asimétrica de**  
***N*-sulfonil iminas**



## 2- REACCIÓN DE MANNICH CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE *N*-SULFONIL IMINAS

### 2.1. INTRODUCCIÓN: ASPECTOS GENERALES DE LA REACCIÓN TIPO MANNICH

A principios del siglo XIX Carl Mannich estableció y reconoció el alcance sintético de una nueva metodología basada en la reacción de aminometilación de compuestos carbonílicos enolizables con formaldehído y una amina secundaria.<sup>114</sup> Desde entonces esta reacción, que ahora lleva su nombre, ha recibido una creciente atención hasta convertirse en una de las herramientas sintéticas más versátiles para la construcción de compuestos nitrogenados y uno de los métodos más eficaces de formación de enlaces C-C.<sup>115</sup> De hecho, es muy frecuente encontrar en la bibliografía el empleo de la reacción de Mannich como etapa clave en la síntesis de productos naturales<sup>116</sup> y en química médica.



Carl Mannich

#### Ilustración 2.1

Además de la marcada economía atómica y enorme capacidad para generar diversidad estructural de la reacción de Mannich, los compuestos  $\beta$ -aminocarbonílicos resultantes constituyen valiosos intermedios sintéticos.

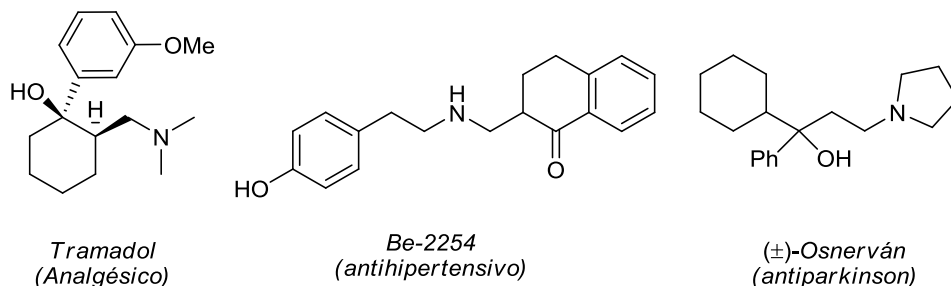
---

114. Mannich, K.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.

115. *Mannich bases: Chemistry and uses*. Tramontini, M.; Angiolini, L. CRC press, Boca Ratón, Florida, 1994. b) Ahrend, H.; Westerman, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1045.

116. Para revisiones sobre el empleo de la reacción de Mannich en la síntesis de productos naturales, véase: a) Toure, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4439. a) Para el empleo de iminas en síntesis total, véase: Martin, S. F. *Pure App. Chem.* **2009**, 81, 195. b) Martin, S. F. *Pure and applied chemistry*, **1997**, 63, 571.

Compuestos tales como  $\alpha$ - y  $\beta$ -aminoácidos,<sup>117</sup> *sin*- y *anti*-1,2-aminoalcoholes,  $\beta$ -lactamas<sup>118</sup> o peptidomiméticos,<sup>119</sup> fácilmente accesibles a través de esta reacción, encuentran sus aplicaciones más importantes en el área de los productos farmacéuticos, auxiliares quirales y ligandos quirales. La Figura 2.2 ilustra algunos compuestos con actividad biológica relevante que contienen este tipo de unidad estructural.

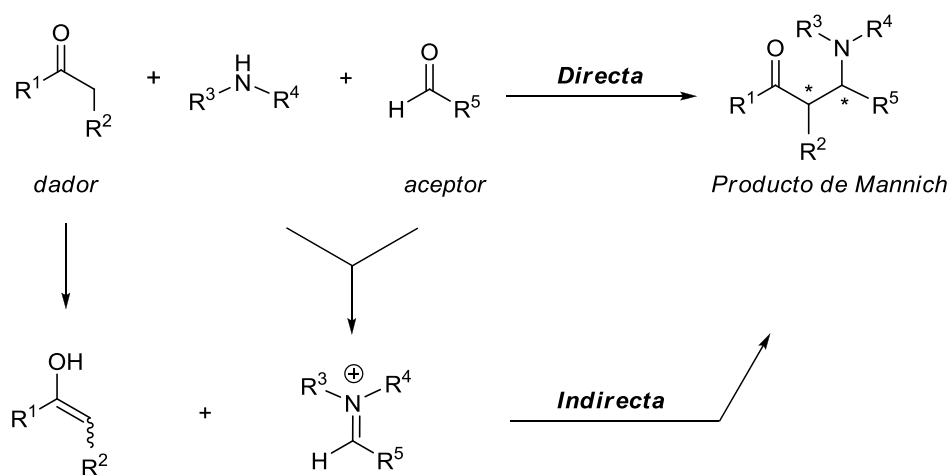


**Figura 2.1:** Algunos compuestos de interés farmacológico

El Esquema 2.1 recoge de modo general la reacción de Mannich en su variante más eficaz desde el punto de vista de la economía de átomos:<sup>3</sup> ésta implica la reacción entre un compuesto carbonílico enolizable (dador), una amina secundaria y un aldehído aceptor para dar el correspondiente derivado  $\beta$ -aminocarbonílico. El mecanismo de la reacción esta basado en la adición nucleófila del tautómero

117. a) Ueno, M.; Kobayashi, S. *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -amino Acids*, 2nd Ed.; Juaristi, E., Soloshonok, V. A. Eds.; Wiley: New York, NY, 2005. b) Sleebs, B. E.; VanNguyen, T. T.; Huges, A. B. *Organic Preparations and Procedures Int.* **2009**, *41*, 429. c) Xu, L.-W.; Lu, Y. *Org. Biol. Chem.* **2008**, *6*, 2047.
118. a) Pérez-Llanera, F. J.; Bou, G. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *16*, 3740. b) Aranda, M. T.; Pérez-Faginas, P.; González-Muñiz, R. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *16*, 3740. c) Kidwai, M.; Sapra, P.; Bushan, K. R. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 195.
119. Para revisiones recientes sobre peptidomiméticos, véase: a) Matej, Z.; Ziga, J.; Stanislav, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 2289. b) Sun, H.; Nikolovska-Coleska, Z. Yang, C.Y. Qian, D. Lu, J.; Qiu, S. Bai, L. Peng, Y. Cai, Q. Wang, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1264. c) Wu, Y.-D.; Gellman, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1231. d) Nájera, C. *Synlett* **2002**, 1388.
3. a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259. c) Young, I. S.; Baran, P. S., *Nature Chem.* **2009**, *1*, 193. d) Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854. e) Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R.W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *11*, 3010.

enólico del compuesto carbonílico dador y la sal de iminio resultante de la combinación del aldehído aceptor con la amina secundaria. Ambas especies, nucleófilo y electrófilo, se encuentran en concentraciones muy bajas en el equilibrio por lo que, en ausencia de un promotor (catalizador) la reacción requiere típicamente condiciones enérgicas y tiempos prolongados.

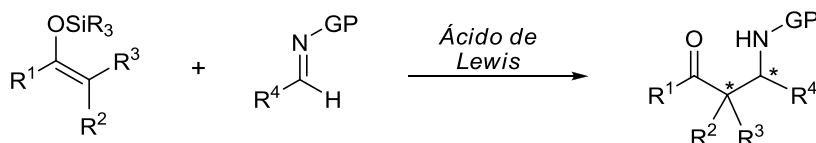


Esquema 2.1

Sin embargo, la reacción de Mannich así planteada implica resolver importantes desafíos, siendo uno de los más importantes el que se refiere al control de la reactividad de los tres componentes de la reacción (compuesto carbonílico, amina y aldehído). Por ejemplo, la reacción secundaria de tipo aldólica cruzada entre los dos compuestos carbonílicos contribuye a una merma importante en el rendimiento de la reacción Mannich, lo que llevó inicialmente al uso exclusivo de formaldehído como aceptor. Por otra parte, el empleo de cetonas con dos posiciones  $\alpha$ -reactivas hace difícil controlar de una manera eficaz la regioselectividad del proceso, siendo además necesario su uso en gran exceso para evitar la formación de bis-aductos Mannich. Otra limitación importante en este planteamiento de reacción en tres componentes es que en principio sólo es aplicable a aldehídos y cetonas, mientras que otros grupos funcionales carbonílicos como los ácidos carboxílicos y sus derivados no sufren reacción de aminoalquilación debido a la menor acidez de los hidrógenos en C- $\alpha$ .

Como se verá a continuación, el desarrollo de versiones más modernas de la reacción de Mannich ha contribuido decisivamente a ampliar su versatilidad estructural y mejorar su eficacia reduciendo, al menos parcialmente, muchas de las limitaciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, el empleo de iminas preformadas como reactivos aceptores evita la reacción competitiva de condensación aldólica. A su vez, la menor electrofilia de estas especies en comparación con los correspondientes aldehídos se ha logrado vencer con el empleo de catalizadores de naturaleza ácido de Lewis (Esquema 2.2).

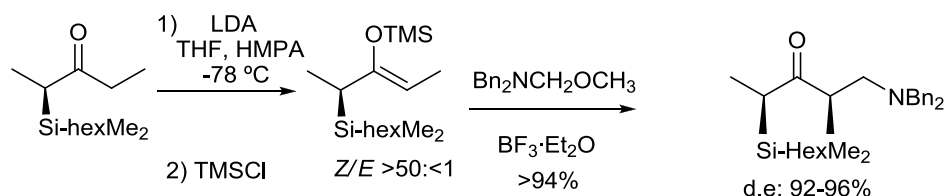
Por otra parte, los éteres de enol sililados son significativamente mejores nucleófilos que los correspondientes derivados carbonílicos y su empleo ha permitido suavizar las condiciones de reacción, proporcionando derivados  $\beta$ -aminocarbonílicos que no pueden prepararse empleando las condiciones clásicas, como los  $\beta$ -aminoésteres y otros derivados de ácido. Una ventaja adicional que presenta este tipo de pronucleoófilos es la fácil conversión de cetonas con hidrógenos ácidos en C- $\alpha$  y C- $\alpha'$  en sus dos posibles enoles sililados con elevado regiocontrol, solucionando así el problema de regioselectividad en la reacción de Mannich de cetonas no simétricas. En presencia de ácidos de Lewis los enolatos sililados reaccionan fácilmente con iminas haciendo posible extender el alcance estructural, inicialmente limitado a la reacción de aminometilación, a procesos de aminoalquilación mucho más generales y con un grado de esterocontrol muy superior.



Esquema 2.2

Las múltiples aplicaciones de los compuestos  $\beta$ -aminocarbonílicos enantioméricamente puros, sobre todo en química farmacéutica, hace extraordinariamente atractivo el desarrollo de variantes eficaces de la reacción de Mannich asimétrica.

Como es habitual en la evolución histórica de otras reacciones asimétricas de formación de enlaces C-C, los primeros ejemplos descritos de reacción de Mannich asimétrica se basaron en la utilización en cantidad estequiométrica de un auxiliar quiral, unido covalentemente a la imina o al nucleófilo.<sup>120</sup> Así, el primer precedente de esta reacción fue descrito por el grupo de Enders utilizando enolatos quirales de cetonas enantiopuras e iminas generadas “in situ” en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (Esquema 2.3).<sup>121</sup>



Esquema 2.3

El primer precedente de una reacción de Mannich en un proceso de catálisis asimétrica, y por tanto utilizando una cantidad subestequiométrica del inductor quiral, no se describió hasta el año 1997.<sup>122</sup> Desde entonces la reacción de Mannich catalítica asimétrica ha recibido una atención creciente por parte de numerosos grupos hasta alcanzar elevados niveles de eficacia y sofisticación. Dos aproximaciones complementarias acaparan las contribuciones bibliográficas en esta

120. Para revisiones sobre auxiliares quirales en reacciones de Mannich asimétricas, véase: a) Friestad, G. K.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3157. b) Zhou, P.; Chen, B.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8003. c) Job, A.; Janec, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253. d) Ellman, J. E.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984. e) Alvaro, G.; Savoia, D. *Synlett* **2002**, 651. f) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407. g) Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B. –C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13. h) *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2. i) *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 8.

121. Kober, R.; Papadopoulos, K.; Mulltz, W.; Enders, D.; Steglich, W.; Reuter, H.; *Tetrahedron*, **1985**, 41, 1963.

122. Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7153.

área: el empleo de catalizadores quirales de naturaleza organometálica y el desarrollo, a partir del año 2000, de procesos de organocatálisis.<sup>123</sup>

Dado el elevado número de precedentes, y en concordancia con la investigación desarrollada en esta Tesis Doctoral, a continuación se resumen los hitos más relevantes en la reacción de Mannich catalizada por ácidos de Lewis quirales entre enolatos sililados e iminas. En lugar de seguir un orden cronológico, estos resultados se han estructurado atendiendo a la naturaleza del sustrato imínico.

## 2.2. REACCIÓN DE MANNICH CATALÍTICA ASIMÉTRICA

### 2.2.1 Reacción de Mannich sobre iminas activadas

La adición catalítica asimétrica de reactivos nucleófilos a  $\alpha$ -iminoésteres constituye una de las metodologías más intensamente exploradas en la síntesis enantioselectiva de derivados de  $\alpha$ - y  $\beta$ -aminoácidos. La importancia de los sustratos de tipo  $\alpha$ -iminoéster no sólo se debe a la relevancia sintética de sus productos de adición,<sup>124</sup> sino también a que presentan características estructurales que los convierten en componentes idóneos para este tipo de reacciones. Por una parte, la presencia de un grupo éster directamente unido al doble enlace reactivo C=N incrementa notablemente el carácter electrófilo de la agrupación imino, haciendo que estos sustratos presenten una reactividad muy superior a la que exhiben las iminas no activadas.

Otra ventaja adicional de estos sustratos consiste en que el átomo de oxígeno carbonílico del grupo éster confiere a la imina un segundo punto de anclaje, además del nitrógeno imínico, para su coordinación a un ácido de Lewis. La Figura 2.2 muestra el carácter bidentado N,O de este tipo de iminas que conduce a

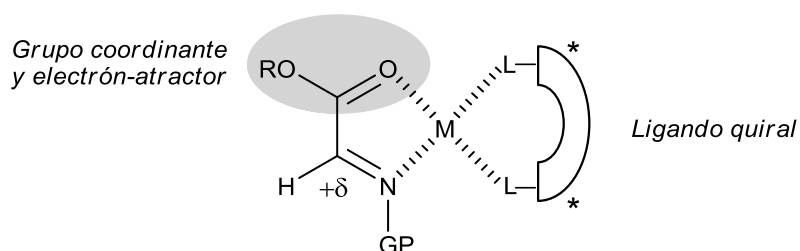
---

123. Para revisiones sobre reacciones de Mannich asimétricas organocatalíticas, véase: a) Verkade, J. M. M.; vanHemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 29. b) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 35, 5797. c) Marques, M. M. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 348.

124. Para revisiones sobre el empleo de  $\alpha$ -iminoésteres en la síntesis de  $\beta$ -lactamas, véase: a) France, S.; Weatherwax, A.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 592. b) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 22, 3223.



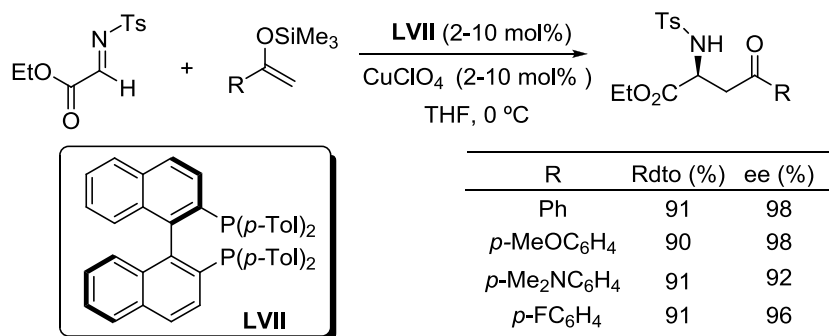
quelatos de 5 miembros a partir de los cuales es más fácil lograr una diferenciación eficaz de las dos caras del sustrato proquiral o, lo que es lo mismo, un mayor enantiocontrol en el nuevo estereocentro creado. Desde que a mediados de la década de los 90 comenzaron a emplearse las iminas derivadas de glioxalatos como electrófilos en reacciones catalíticas asimétricas, no ha hecho más que crecer el número de metodologías que explotan el excelente grado de reactividad y enantioselectividad ofrecidas por estos sustratos.



**Figura 2.2.** Modo de coordinación propuesto de un  $\alpha$ -iminoéster a un complejo metal-ligando

El grupo investigador de Letcka fue pionero en la aplicación de estos sustratos en la reacción de Mannich catalítica asimétrica.<sup>125</sup> El sistema catalítico basado en complejos Tol-BINAP (LVII)-Cu<sup>I</sup> ha resultado muy eficaz en la reacción entre *N*-tosil- $\alpha$ -iminoésteres y éteres de enol sililados derivados de cetonas aromáticas (Esquema 2.4). Los correspondientes  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -cetoésteres se obtuvieron con buenos rendimientos y niveles de enantiocontrol homogéneamente elevados (92-98% ee).

125. a) Ferraris, D.; Young, B.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548. Para una versión enantio- y diastereoselectiva, véase: b) Ferraris, D.; Young, B.; Cox, C.; Drury III, W. J.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6090. c) Ferraris, D.; Young, B.; Cox, C.; Dudding, T.; Drury III, W. J.; Ryzhkov, L.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 67.



Esquema 2.4

El modelo mecanístico propuesto establece como origen de la elevada enantioselectividad la coordinación bidentada N,O de la imina con el complejo cobre(I)-difosfina quiral. La estructura del complejo intermedio LVIII (Figura 2.3), obtenido tras combinar cantidades estequiométricas del  $\alpha$ -iminoéster, [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub>] y Tol-BINAP (LVII), se ha propuesto a partir de estudios de RMN y espectroscopia infrarroja (FT-IR). Concretamente, se observaron por FT-IR variaciones muy significativas en las frecuencias de vibración de los grupos funcionales directamente implicados en la coordinación al metal (C=N y C=O). La banda del carbonilo del éster se desplaza desde 1735 cm<sup>-1</sup> a 1697 cm<sup>-1</sup>, mientras que la frecuencia correspondiente a la imina se mueve desde 1630 cm<sup>-1</sup> a 1612 cm<sup>-1</sup> en el complejo coordinado.

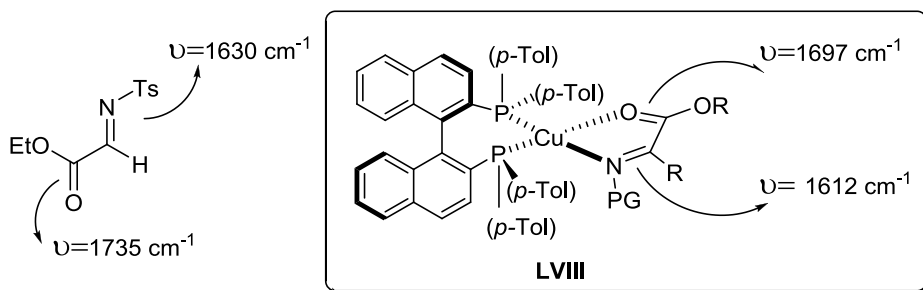
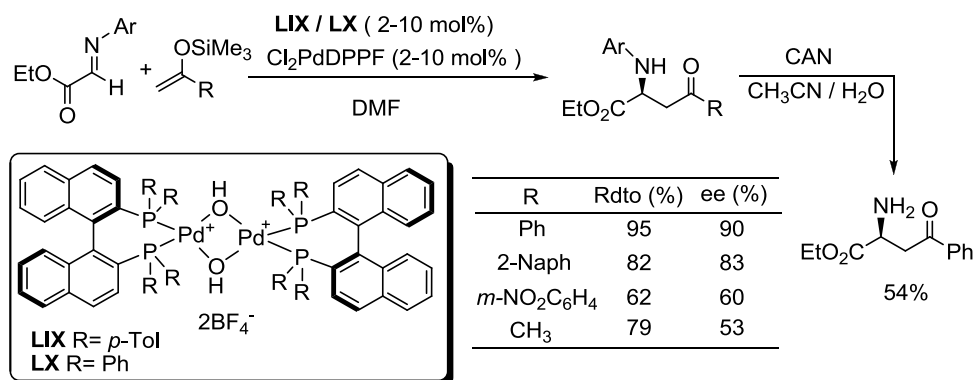


Figura 2.3. Estructura propuesta para el complejo LVIII

De forma casi simultánea a la contribución del grupo de Letcka, el grupo de Sodeoka<sup>126</sup> describió de forma independiente los complejos dinucleares Pd<sup>II</sup>-diacuo-Tol-Binap (LIX) y Pd<sup>II</sup>-diacuo-Binap (LX) como catalizadores eficaces para la reacción entre enoles sililados derivados de cetonas y *N*-aril- $\alpha$ -iminoésteres (Esquema 2.5). Mediante el empleo de estos complejos se obtuvieron los productos de adición Mannich a temperatura ambiente, con rendimientos de moderados a excelentes (45-95%) y excesos enantioméricos de hasta el 90%.<sup>127</sup> La desprotección del grupo amino en las  $\beta$ -arilaminocetonas resultantes se llevó a cabo en condiciones oxidantes (CAN, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) con rendimiento moderado (54 %).



Esquema 2.5

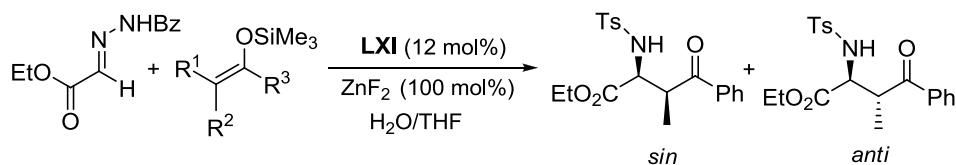
El grupo investigador de Kobayashi ha desarrollado un procedimiento altamente enantio- y diastereoselectivo para la reacción entre  $\alpha$ -hidrazonoésteres y enoles sililados de cetonas  $\alpha$ -sustituidas utilizando agua como disolvente (Esquema 2.6).<sup>128</sup> Lo más destacable de este método es que proporciona acceso a los productos de

126. a) Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2474. b) Fujii, A.; Hagiwara, E.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5450. c) Hamashima, Y.; Hotta, M.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 14530. d) Hamashima, K.; Yagi, H.; Tamas, H.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11240. e) Sodeoka, M.; Hamashima, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 941.

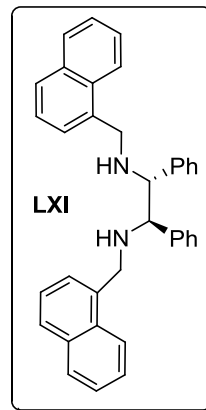
127. Con posterioridad, el mismo grupo ha extendido el uso de estos catalizadores a la reacción de tipo Mannich de  $\beta$ -cetoésteres con *N*-aril  $\alpha$ -iminoésteres: Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Hotta, D.; Somei, H.; Umebayashi, N.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1525.

128. a) Kobayashi, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5640. b) Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1205.

configuración relativa *sin* o *anti* de forma estereoespecífica a partir de los correspondientes enoles de configuración *Z* o *E*, respectivamente. La reacción requiere combinar cantidades estequiométricas de  $\text{ZnF}_2$  con cantidades catalíticas de la diamina quirál **LXI**.



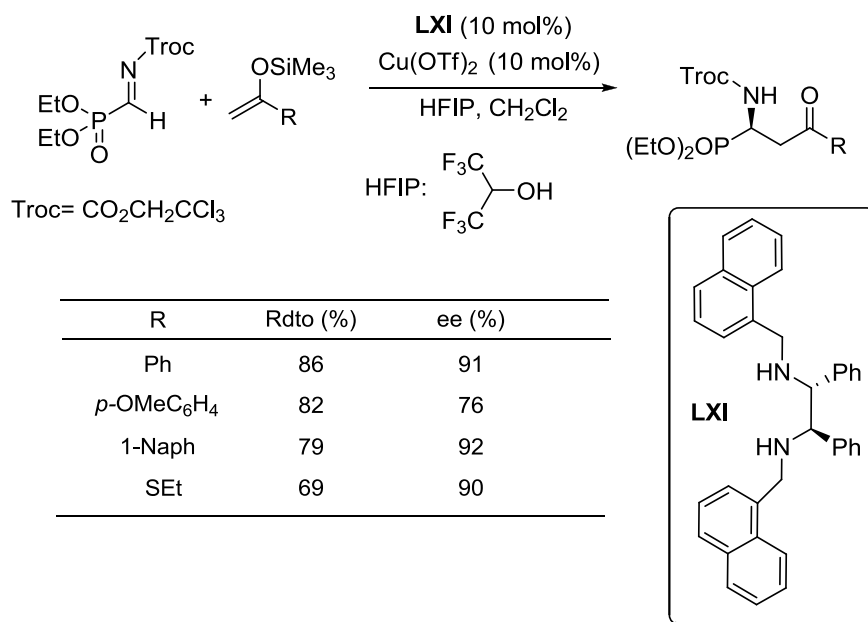
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<i>sin/anti</i>	Rdto (%)	ee (%) <i>sin/anti</i>
H	H	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	82	91
H	H	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	63	91
Me	H	Ph	94:4	91	88
Me	H	<i>i</i> Pr	90:10	30	91
H	Me	Et	13:87	98	88,91
Me	H	Et	77:23	65	86,81



Esquema 2.6

Estrechamente relacionados con los  $\alpha$ -iminoésteres (debido a su carácter bidentado y elevada reactividad), los  $\alpha$ -iminofosfonatos son también una familia de sustratos eficaces en la reacción de Mannich catalítica asimétrica. En comparación con los  $\alpha$ -iminoésteres, estos compuestos fosforados presentan una mayor basicidad de Lewis, lo que se traduce en una coordinación mucho más fuerte entre el metal y la imina. De hecho, la unión irreversible del producto de reacción al metal es un serio inconveniente, ya que impide la regeneración de la especie catalíticamente activa en el medio de reacción. Para solventar este problema, el grupo investigador de Kobayashi ha empleado como aditivo un compuesto dador de protones o ácido de Brønsted (el hexaflúor isopropanol o HFIP) para favorecer la protonación del producto de reacción, con la consiguiente escisión del complejo producto-

catalizador (Esquema 2.7).<sup>129</sup> Empleando como sistema catalítico una combinación de la diamina quiral voluminosa **LXI** con  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (10 mol%), la reacción del *N*-acil- $\alpha$ -iminofosfonato protegido como *N*-troc con distintos enolatos sililados de cetonas aromáticas y tioésteres proporcionó los correspondientes  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -cetofosfonatos con buenos rendimientos (69-88%) y excesos enantioméricos generalmente elevados (76-92%).



Esquema 2.7

### 2.2.2 Reacción de Mannich asimétrica con iminas de aldehídos aromáticos

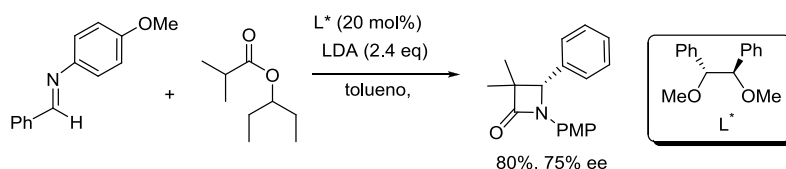
A pesar de su menor reactividad, las iminas derivadas de aldehídos aromáticos y alifáticos también han podido aplicarse en la reacción de Mannich catalítica

129. Kobayashi, S.; Kiyohara, H.; Nakamura, Y.; Matsubara, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6558.

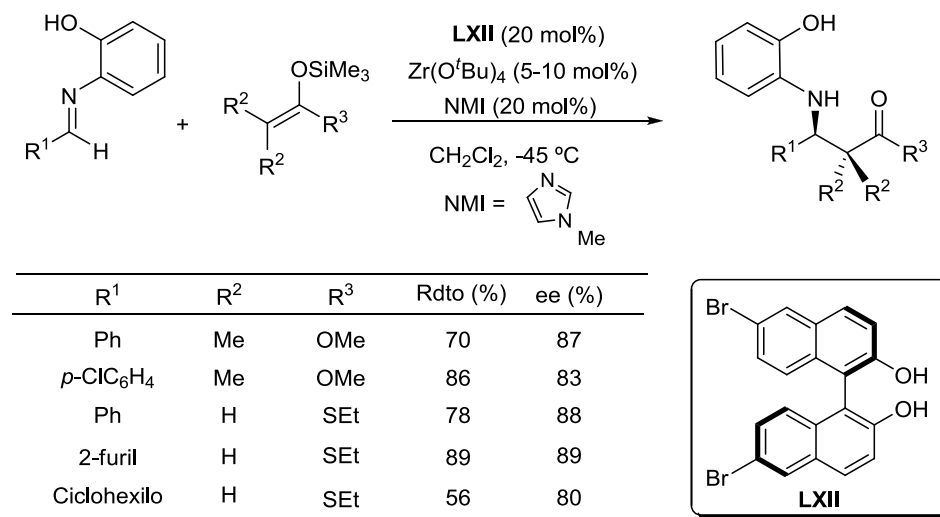
asimétrica, lo que ha permitido ampliar considerablemente la versatilidad estructural y las posibilidades sintéticas de esta reacción.<sup>130</sup>

El grupo de Kobayashi, uno de los más activos en el desarrollo de la reacción de Mannich catalítica asimétrica, es también artífice de los primeros ejemplos de reacción utilizando iminas no activadas (de aldehídos diferentes de glioxalatos o ésteres relacionados).<sup>131</sup> La reacción entre *N*-aril iminas derivadas del *orto*-aminofenol y enolatos sililados en presencia de cantidades catalíticas (10-20 mol%) de complejos quirales de Zr como ácidos de Lewis proporcionaron los correspondientes derivados β-aminocarbonílicos con excelentes rendimientos, diastereoselectividades y excesos enantioméricos (Esquema 2.8). El empleo de un grupo coordinante *orto*-fenol sobre el nitrógeno imínico resultó determinante para obtener elevadas enantioselectividades. De hecho, cuando las iminas análogas con grupos *N*-fenilo o *N*-(2-metoxifenilo) se sometieron a las condiciones de reacción optimizadas, se obtuvieron los correspondientes productos con buenos rendimientos pero con excesos enantioméricos muy bajos (<25% ee).

130. El primer ejemplo de empleo de cantidades subestequiométricas de una entidad quiral se debe al grupo investigador de Tomioka; Fijieda, H.; Kanai, M.; Kambara, T.; Iida, A.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060.



131. a) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8180. b) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Yamashita, Y.; Ueno, M.; Shimizu, H. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 861. c) Ueno, M.; Ishitani, H.; Kobayashi, S.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3395. d) Ishitani, H.; Kitazawa, T.; Kobayashi, S.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2161. e) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Kitagawa, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 143. f) Kobayashi, Ishitani, H.; Ueno, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431. g) Manabe, K.; Oyamada, H.; Sugita, K.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8054. h) Ihori, Y.; Yamashita, Y.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15528. i) Kobayashi, S.; Kobayashi, J.; Ishitani, Ueno, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4185. j) Yamashita, Y.; Ueno, M.; Kuriyama, Y.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 929. k) Kobayashi, S.; Ueno, M.; Saito, S.; Mizaki, Y.; Ishitani, H.; Yamashita, Y. *PNAS*, **2004**, *15*, 5476.



Esquema 2.8

El complejo LXIII (Figura 2.4), preparado por reacción del *tert*-butóxido de zirconio [Zr(OtBu)<sub>4</sub>] con 2 equivalentes de (*R*)-6,6'-dibromo-1,1'-binaftol en presencia de NMI como aditivo (ligando L), ha resultado ser extremadamente versátil, proporcionando excelentes resultados con iminas no sólo aromáticas, sino también heteroaromáticas, alquenílicas y alifáticas, así como un buen número de enolatos sililados de ésteres y tioésteres, incluyendo derivados  $\alpha$ -sustituídos.

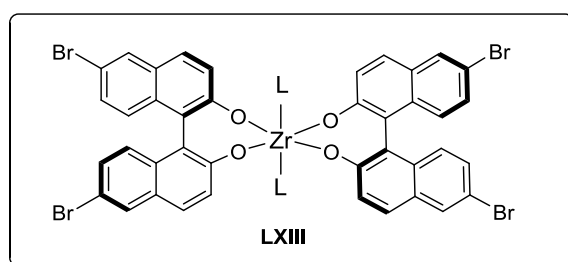


Figura 2.4. Estructura del complejo LXIII

Un estudio sistemático de la estructura del ligando quiral derivado del BINOL (LXII) (Figura 2.5), ha revelado que los ligandos de naturaleza tridentada (LXIV) o tetradentada (LXV) son también eficaces en esta reacción.<sup>132</sup>

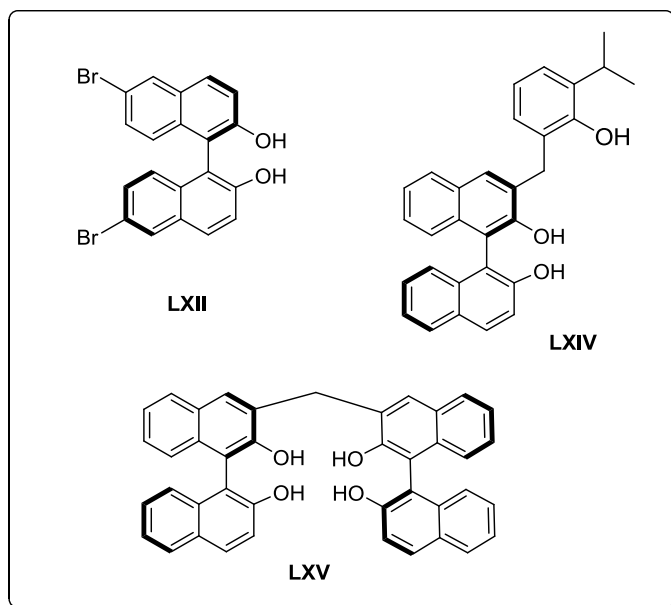
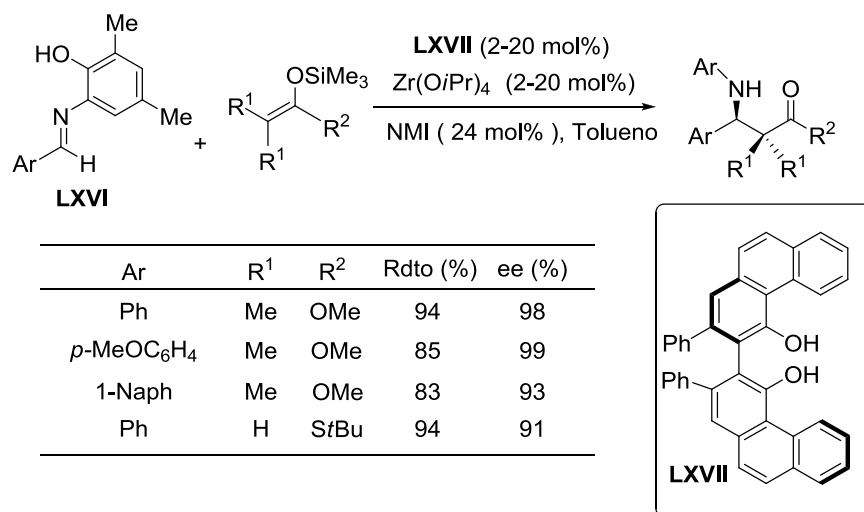


Figura 2.5. Estructuras del ligando bidentado (LXII), tridentado (LXIV) y tetradentado (LXV)

Tras un breve estudio sobre la naturaleza estérica y electrónica del grupo *orto*-fenólico sobre el nitrógeno imínico, se encontró que las inducciones asimétricas más elevadas se obtuvieron con las iminas LXVI, siendo especialmente importante la presencia de un sustituyente metilo en posición *orto* al grupo hidroxilo fenólico. Sorprendentemente, en esta reacción se descubrió que la actividad del catalizador se incrementa notablemente al elevar la temperatura (80 °C), sin que se viera afectada la inducción asimétrica, lo que hizo posible reducir la carga del catalizador hasta el 2 mol%, proporcionando niveles de inducción asimétrica comprendidos entre el 91% y el 99% *ee* (Esquema 2.9).

132. Ihori, Y.; Yamashita, Y.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15528



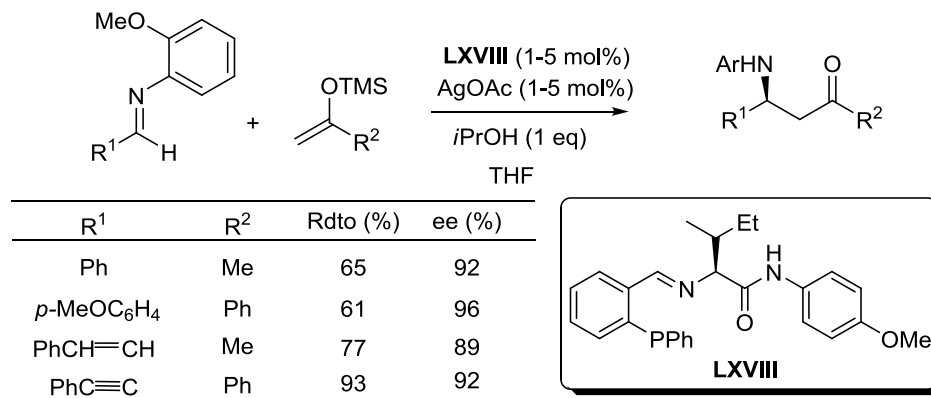


Esquema 2.9

Por otra parte, el grupo de Hoveyda y Snapper ha explotado el carácter bidentado de las *N*-ariliminas derivadas de la *orto*-metoxianilina (*o*-anisidina) en el desarrollo de un procedimiento altamente eficaz de reacción de Mannich catalítica asimétrica con enolatos sililados de cetonas (Esquema 2.10).<sup>133</sup> El sistema catalítico empleado, basado en complejos de plata de amidoiminofosfinas quirales (LXVIII), es tan reactivo que le permite operar de forma eficiente con bajas cargas catalíticas (1-5 mol%). Otra notable ventaja de este método es su versatilidad estructural con respecto al sustrato imínico, proporcionando inducciones asimétricas homogéneamente elevadas (80-98% *ee*) con una amplia variedad de iminas aromáticas y heteroaromáticas,  $\alpha,\beta$ -insaturadas e incluso iminas derivadas de aldehídos alifáticos enolizables. Posteriormente estos mismos autores extendieron esta metodología a la reacción de *N*-(*o*-anisidil) iminas alquinílicas con acetales de cetona sililados,<sup>134</sup> que conduce a los correspondientes  $\beta$ -alquinil- $\beta$ -amino ésteres con buenos rendimientos (61-91%) y elevadas enantioselectividades (84-94% *ee*).

133. Josephson, N. S.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3734.

134. Josephson, N. S.; Carswell, E. L.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2711.



Esquema 2.10

### 2.2.3 Reacción de Mannich de *N*-sulfonil iminas

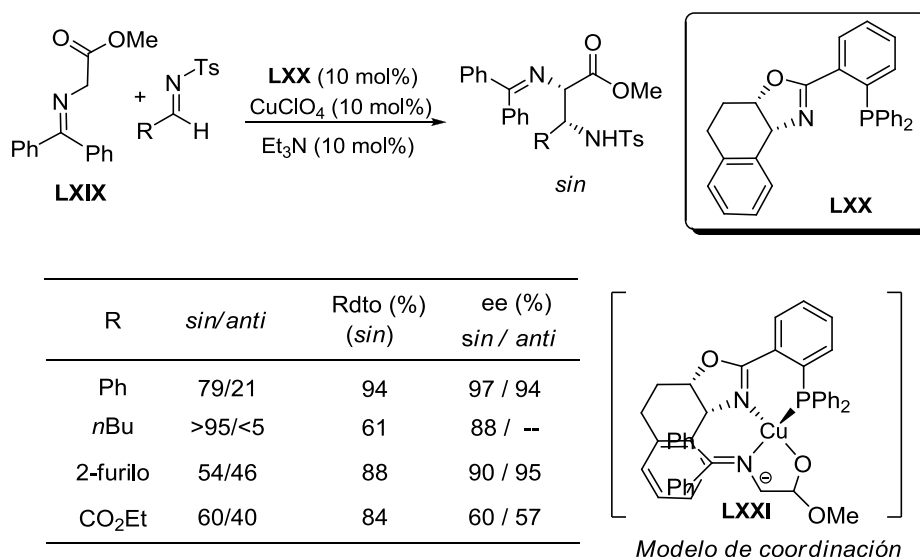
Como queda reflejado en los antecedentes mostrados en el apartado anterior, la mayoría de los protocolos descritos de reacción de Mannich asimétrica entre enolatos sililados e iminas no activadas emplean *N*-aril iminas bidentadas como sustratos, quedando limitado el uso de grupos *N*-sulfonilo al caso de las iminas altamente electrófilas de tipo  $\alpha$ -iminoéster (véase, Esquema 2.4).

Sin embargo, debido a su fácil acceso, elevada estabilidad química y versatilidad estructural, las *N*-sulfonil iminas derivadas de aldehídos aromáticos, heteroaromáticos,  $\alpha,\beta$ -insaturados o alifáticos constituyen electrófilos muy interesantes en la reacción de Mannich. A pesar de ello, al inicio del presente trabajo investigador tan sólo existía un precedente bibliográfico sobre el uso de *N*-sulfonil iminas no activadas en esta reacción. Adicionalmente, muy poco antes de la publicación de nuestros resultados apareció descrito un segundo precedente, ambos relativos al empleo de *N*-tosil iminas como electrófilos y tipos muy particulares de nucleófilos: bases de Schiff derivadas de glicinato<sup>135</sup> y *N*-(2-hidroxiacetil)pirrol.<sup>136</sup>

135. Bernardi, L.; Aase, S. G.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2583.

136. Harada, S.; Handa, S.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4365.

El grupo de Jørgensen describió en 2003 la adición directa de tipo Mannich de bases de Schiff de benzofenona y glicinato de metilo (**LXIX**) a *N*-tosil iminas,<sup>135</sup> catalizada por el sistema CuClO<sub>4</sub>-fosfino-oxazolina (**LXX**) (10 mol%) (Esquema 2.11). Estudios espectroscópicos por RMN parecen concluir que el glicinato **LXIX** se coordina al ácido de Lewis, conduciendo a la formación de un enolato quiral del iminoglicinato estabilizado por el metal de transición (**LXXI**), que es la especie nucleófila catalíticamente activa. Se obtuvieron diastereoselectividades *sin* muy elevadas (*sin:anti* >95:<5) para iminas alifáticas, mientras que los sustratos aromáticos y heteroaromáticos proporcionaron un menor diastereocontrol (*sin:anti* = 61:39-86:14). En cambio, la inducción asimétrica resultó ser muy elevada en todos los casos, tanto para los isómeros *sin* como para los *anti* (88-97% ee). Sin embargo, en este trabajo no se describe la desprotección final de los  $\beta$ -tosilamido ésteres resultantes.

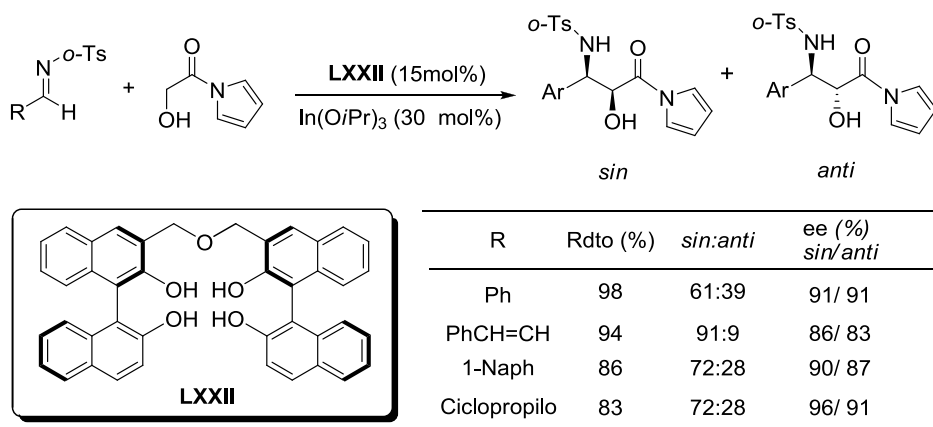


Esquema 2.11

Como se ha comentado anteriormente, estando ya muy avanzado nuestro proyecto de investigación, el grupo de Shibasaki describió la reacción de Mannich

135. Bernardi, L.; Aase, S. G.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2583.

catalítica asimétrica entre *N*-(2-hidroxiacetil)pirrol<sup>136</sup> y *o*-tosil iminas de aldehídos aromáticos y  $\alpha,\beta$ -insaturados (Esquema 2.12).<sup>137</sup> Este pronucleófilo es un equivalente sintético idóneo de un éster pero presenta una mayor acidez en sus H $_{\alpha}$ , facilitando así la generación de un enolato metálico quiral y la catálisis por transferencia de protón. La combinación de In(O*i*Pr)<sub>3</sub> (30 mol) y el ligando derivado de Binol (*S,S*)-LXXII (15 mol%) constituye un excelente sistema catalítico, obteniéndose los correspondientes *N*-acil-pirroles  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxilados con moderada diatereoselectividad pero elevado enantiocontrol (91-98% ee). La versatilidad sintética de la unidad de *N*-acilpirrol se ha demostrado mediante su transformación en ésteres,  $\beta$ -cetoésteres y ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados. En esta reacción las iminas con un grupo protector *o*-tosilo proporcionaron una inducción asimétrica sensiblemente superior a las tradicionales *N*-tosil iminas. Sin embargo, al igual que en el caso anterior, no se ha descrito la desprotección de las *o*-tosilamidas resultantes.



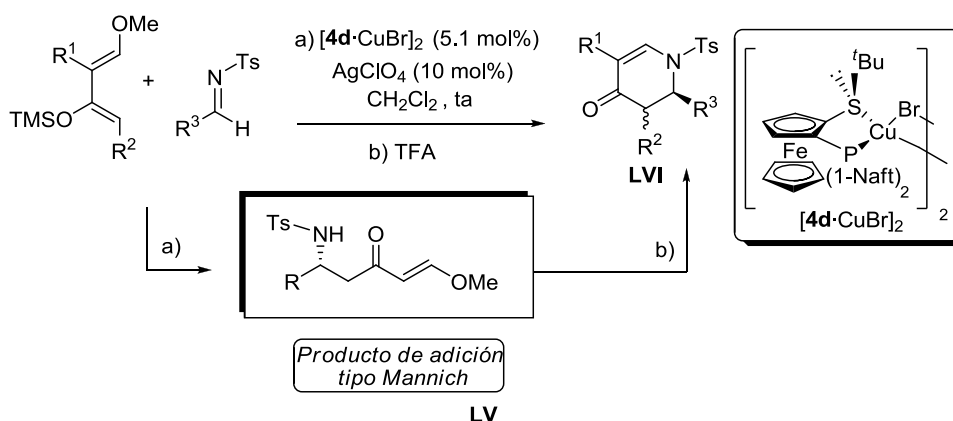
Esquema 2.12

136. Harada, S.; Handa, S.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4365.

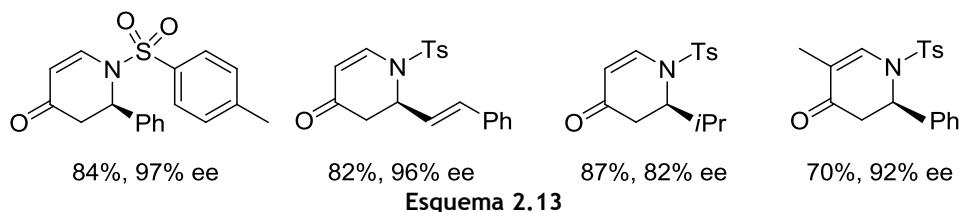
137. Recientemente, este grupo investigador ha publicado otra variante de la reacción tipo Mannich directa sobre *N*-*o*-nitrofenil sulfonil iminas: Xu, Y.; Lu, G.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3356.

### 2.3- ANTECEDENTES DE NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN

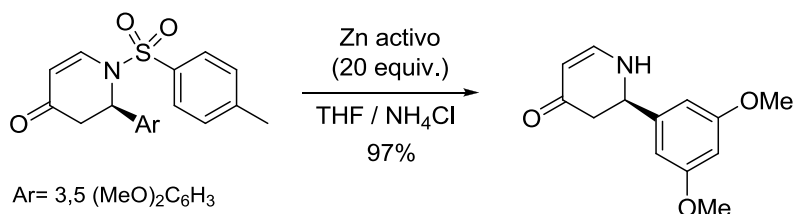
Nuestro grupo investigador ha descrito resultados de gran interés sintético en la reacción formal de aza Diels-Alder asimétrica entre *N*-tosil iminas y dienos ricos en electrones como el dieno de Danishefsky catalizada por complejos de cobre(I) de nuestros ligandos Fesulphos.<sup>113</sup> Esta reacción formal de cicloadición [4+2] transcurre según un proceso “one-pot” en dos etapas: a) reacción tipo Mannich entre el fragmento de enol sililado del dieno y la *N*-sulfonil imina (formación del intermedio LV): b) posterior ciclación, con formación de la *N*-sulfonil piridona LVI en condiciones ácidas (adición de TFA). Entre todos los ligandos Fesulphos y sales metálicas estudiadas, el complejo dimérico de cobre(I) portador de la fosfina muy voluminosa de bis(1-naftilo) [4d·CuBr]<sub>2</sub> proporcionó los mejores niveles de reactividad y especialmente de enantioselectividad (Esquema 2.13). En estas condiciones se obtuvo una gran variedad de 2,3-dihidro-4-piridonas diferentemente sustituidas con buenos rendimientos (50-90%) y elevadas enantioselectividades (75-95% ee). Es especialmente destacable el amplio alcance estructural del método, que proporcionó 4-piridonas con elevado enantiocontrol independientemente de la naturaleza de la imina (arílica, α,β-insaturada o alifática enolizable).



113. a) García Mancheño, O.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 456. b) García Mancheño, O.; Adrio, J.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10294.



Adicionalmente, estas piridonas *N*-tosiladas pudieron desprotegerse fácilmente a las correspondientes piridonas *N*-H mediante tratamiento con Zn previamente activado en una mezcla THF / NH<sub>4</sub>Cl a temperatura ambiente (Esquema 2.14).



## 2.4- PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Teniendo en cuenta la versatilidad de las *N*-sulfonil iminas como electrófilos en procesos de catálisis asimétrica,<sup>138</sup> debido fundamentalmente a su exquisito balance entre estabilidad y reactividad, tendría un enorme interés la inclusión de este tipo de sustratos en la reacción de Mannich con enolatos sililados catalizada por ácidos de Lewis quirales. Sorprendentemente, no existía en la bibliografía ningún ejemplo de esta alternativa de reacción de Mannich catalítica asimétrica.

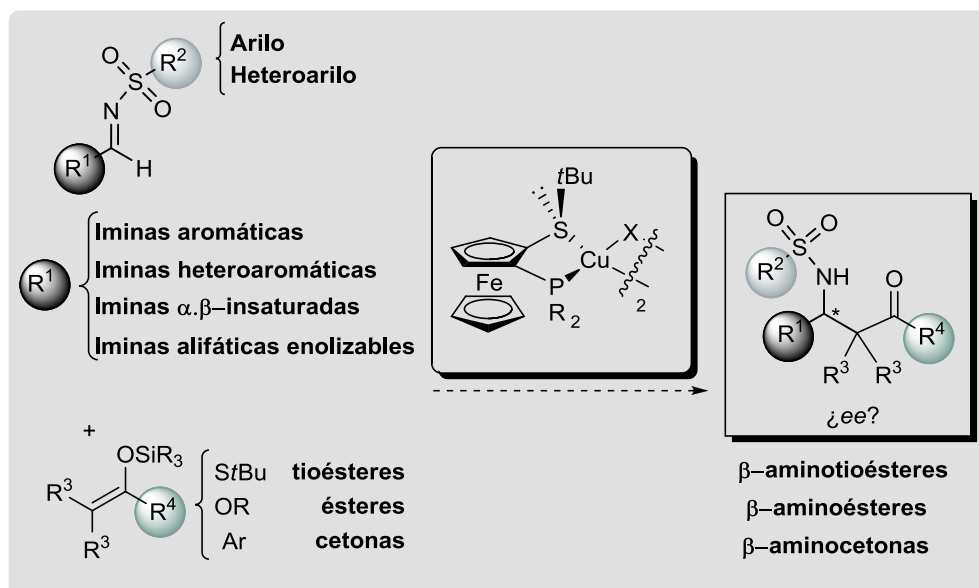
Por otra parte, un recorrido por los precedentes bibliográficos comentados en el apartado 2.2 revela que otra de las limitaciones generales de la reacción de

138. Actualmente varios grupos de investigación se encuentran inmersos en el estudio de *N*-sulfonil iminas en procesos de catálisis asimétrica, para ejemplos representativos, véase: a) Nakamura, S.; Sano, H.; Nakashima, H.; Kubo, K.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5565. b) Nakamura, S.; Nakashima, H.; Sugimoto, H.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7599. c) Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Hattori, M.; Ozeki, S.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8941. d) Ming, H.; Struble, J. R.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8418. e) Yang, Q.; Shang, G.; Gao, W.; J. Deng.; X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3832.

Mannich catalítica asimétrica es la escasez de métodos con amplia versatilidad estructural en el componente nucleófilo y en el electrófilo; es decir, compatibles con enolatos sililados de diversos grupos funcionales (por ejemplo ésteres, tioésteres y cetonas) y que además toleren iminas de naturaleza aromática heteroaromática, alquénicas y alifáticas enolizables.

Por todo ello decidimos abordar el estudio de la reacción de Mannich catalítica asimétrica entre *N*-sulfonil aldiminas y enolatos sililados de compuestos carbonílicos (Esquema 2.15).<sup>139</sup>

La experiencia adquirida por nuestro grupo investigador sobre el excelente comportamiento de los complejos de cobre(I) de los ligandos Fesulphos en la reacción formal de aza Diels-Alder entre *N*-sulfonil aldiminas y dienos de tipo Danishefsky nos ofrecía un excelente punto de partida para alcanzar este objetivo.



Esquema 2.15

139. La optimización del grupo sulfonilo protector del nitrógeno imínico sería uno de los aspectos clave, ya que dicho grupo debe no sólo ofrecer valores elevados de reactividad y enantiocontrol, sino también permitir la fácil desprotección de los aductos Mannich.

## 2.5- SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

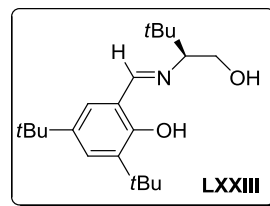
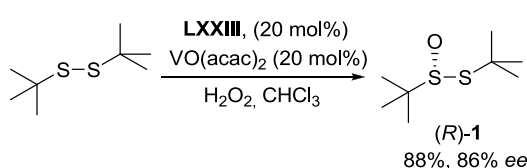
### 2.5.1 Síntesis de los ligandos Fesulphos

Las reacciones estudiadas con anterioridad en nuestro grupo catalizadas por complejos metálicos de los ligandos Fesulphos, incluyendo la reacción de Mannich/aza Diels-Alder, habían mostrado una gran sensibilidad a las propiedades estéricas y electrónicas del grupo fosfina.<sup>140</sup> Por lo tanto, futuros estudios de optimización del catalizador quiral requerían disponer de una familia suficientemente amplia y representativa de ligandos Fesulphos con diferente sustitución en el átomo de fósforo.

Los ligandos Fesulphos se prepararon fácilmente en tres etapas a partir del ferroceno. En primer lugar se introduce la función de azufre mediante sulfinilación directa de la especie ferrocenil-litio con el (*R*)-*tert*-butanotiosulfonato de *tert*-butilo (de 86% ee) (*R*)-1, más conocido como agente sulfinilante de Ellman<sup>141</sup> (Esquema 2.13). Se obtiene así el (*R*)-*tert*-butilsulfinilferroceno [(*R*)-2] a escala multigramo con un 73% de rendimiento y un 86% ee. La elevada cristalinidad de

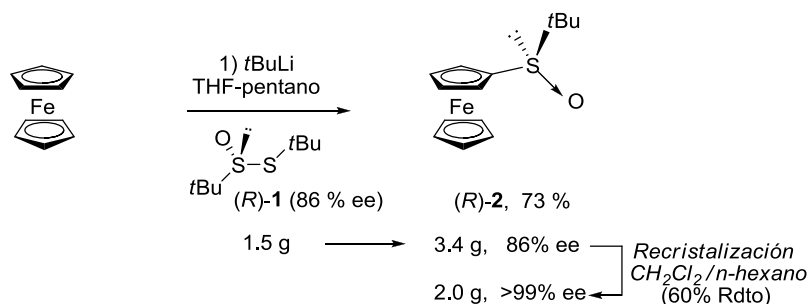
140. En cambio, la presencia de un sustituyente voluminoso en el átomo de azufre, concretamente un grupo *tert*-butilo resulta esencial para obtener elevadas enantioselectividades, véase: García Mancheño, O.; Piego, J.; Cabrera, S.; Gómez-Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3579.

141. El tiosulfonato (*R*)-1 se prepara con un 88% de rendimiento mediante oxidación catalítica asimétrica del di-*tert*-butildisulfuro con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presencia de VO(acac)<sub>2</sub> y el ligando **LXXII**, éste último desarrollado por el grupo de Bolm (véase Esquema a continuación). Para la síntesis y aplicación del agente sulfinilante (*R*)-1, véase: a) Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Organic Synthesis* **2005**, *82*, 157. b) Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317. c) Blum, S. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 150. d) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011. e) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913. Para la síntesis y aplicaciones del ligando quiral **LXXIII**, véase: Bolm, C.; Bienewald, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2640.



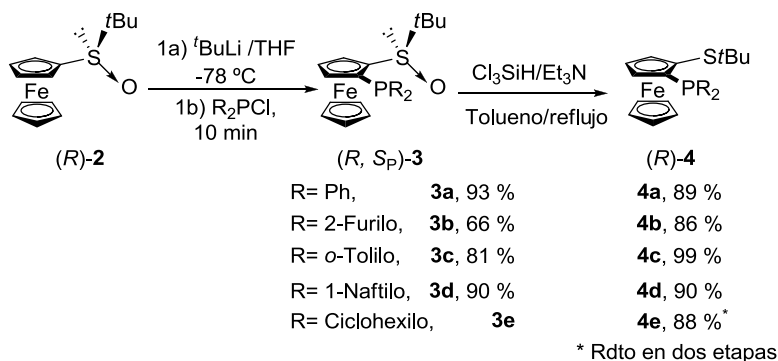


este producto permite, sin embargo, su fácil enriquecimiento hasta un >99% ee mediante una única recrystalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-hexano (Esquema 2.16).



Esquema 2.16

A continuación, la introducción de la función de fósforo se efectuó mediante *orto*-litiación diastereoselectiva dirigida por el grupo *terc*-butilsulfinilo seguida de la adición de la correspondiente clorofosfina, formándose los 1-sulfinil-2-fosfinoferrocenos **3** (rdto 66-93%).<sup>92</sup> Finalmente, la reducción del sulfóxido a tioéter con Cl<sub>3</sub>SiH/Et<sub>3</sub>N (tolueno, 100 °C) permite acceder a la familia de ligandos Fesulphos **4a-e** con coordinación bidentada P,S. Esta reacción de reducción tuvo lugar con excelente rendimiento para todos los sulfóxidos **3** (Esquema 2.17).



Esquema 2.17

92. a) Priego, J., García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T. Carretero, J. C. *Chem. Comm.* **2002**, 2512. b) García-Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3679.

Los sulfinilfosfinoferrocenos **3** demostraron ser algo inestables en disolución, debido a una lenta reacción de autooxidación intramolecular de la fosfina por parte del grupo sulfinilo. Por el contrario, en estado sólido estos sulfinilferrocenos **3** son estables y se mantienen inalterados al aire durante meses. Con diferencia, el sulfinilferroceno **3e**, portador de una fosfina alifática, es el que experimenta más rápidamente esta reacción de desproporción redox, por lo que el crudo de reacción se sometió inmediatamente a la reducción con  $\text{Cl}_3\text{SiH}/\text{Et}_3\text{N}$ . A diferencia de los sulfóxidos **3**, los ligandos Fesulphos **4** son estables a temperatura ambiente y al aire por tiempo indefinido en estado sólido (sólidos amarillos o anaranjados) o en disolución.

A pesar de que la obtención de los sulfóxidos **3** como diastereoisómeros únicos garantizaba la completa pureza enantiomérica ( $ee > 99\%$ ) de los posteriores ligandos **4**, confirmamos dicha pureza óptica por HPLC en aquellos casos en que fue posible la separación de las correspondientes mezclas racémicas (**4a**, **4b** y **4e**, Daicel Chiralcel OD,  $ee > 99\%$ ).<sup>142</sup>

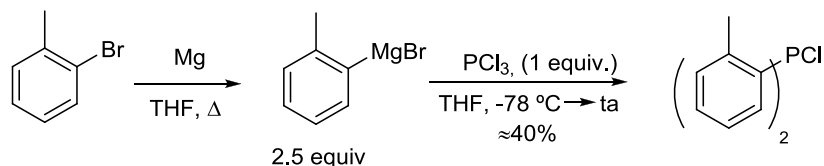
Con excepción de la clorodifenilfosfina y la dicitclohexilclorofosfina, que son comerciales, el resto de las clorofosfinas utilizadas en la reacción de fosfinación se prepararon siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía,<sup>143</sup> basados en la reacción de reactivos de Grignard<sup>143b</sup> u organolíticos<sup>143a</sup> con tricloruro de fósforo.

Así, la bis(*o*-tolil)clorofosfina se preparó adicionando lentamente una disolución de bromuro de 2-tolilmagnesio (1M, THF) sobre una disolución de  $\text{PCl}_3$  enfriada a  $-78^\circ\text{C}$ . Tras añadir pentano al crudo de reacción y filtrar las sales de magnesio, la clorofosfina obtenida se utilizó sin purificación previa (Esquema 2.18).

---

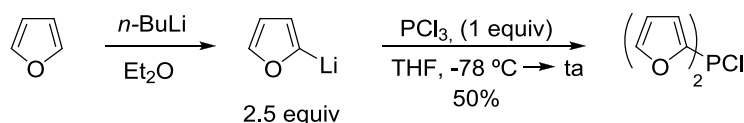
142. Las correspondientes mezclas racémicas se prepararon de igual modo a partir de ( $\pm$ )-**2**, obtenido a su vez por sulfinilación del ferroceno con ( $\pm$ )-*tert*-butanotiosulfinato.

143. Para la preparación de clorofosfinas, véase: a) Andersen, N. G.; McDonald, R.; Keay, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 263. b) Casalnuovo, A. L.; RajanBabú, T. V.; Ayers, T. A.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9869.



Esquema 2.18

La preparación de la bis(2-furil)clorofosfina se llevó a cabo mediante litiación directa del furano con *n*-BuLi a baja temperatura ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y posterior reacción con  $\text{PCl}_3$  (Esquema 2.19). La fosfina se destiló a vacío ( $p = 70\text{--}80\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $0.1\text{ mm Hg}$ ), obteniéndose como un aceite transparente con un rendimiento del 50%.

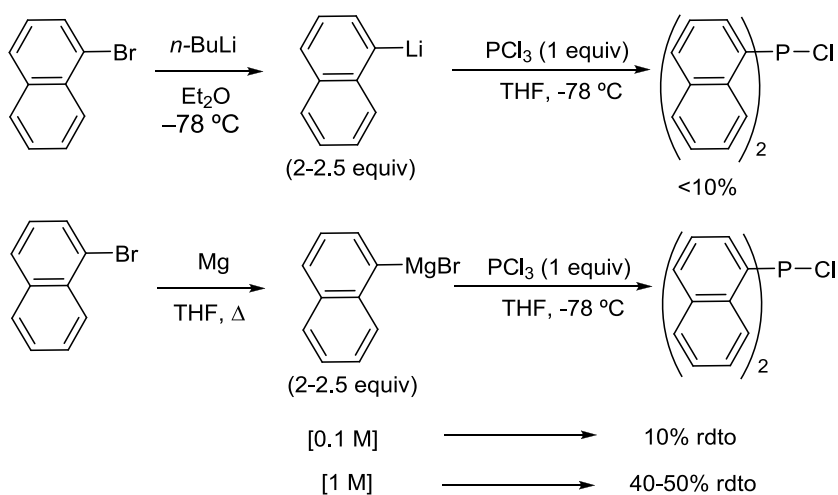


Esquema 2.19

Aunque el empleo de la bis(1-naftil)clorofosfina había sido descrito ocasionalmente en la bibliografía,<sup>144</sup> su síntesis no se encontraba documentada. Inicialmente se abordó la preparación de esta clorofosfina aplicando el mismo procedimiento mencionado anteriormente para su análoga bis(*o*-tolil)clorofosfina, con la única diferencia de que la disolución del bromuro de 1-naftilmagnesio en THF hubo de prepararse y utilizarse más diluida ( $0.5\text{ M}$ ), ya que a una concentración superior dicho reactivo precipita a temperatura ambiente. Sin embargo, en estas condiciones la clorofosfina deseada se obtuvo con rendimientos muy bajos ( $\approx 10\%$ ) y con escasa reproducibilidad. Aunque estos pobres resultados permitían disponer de suficiente cantidad del ligando **4d** para su evaluación inicial, los buenos resultados proporcionados por este ligando hacían imprescindible mejorar su síntesis.

144. a) Greenfield, S. E.; Agrkov, A.; Gilbertson, S. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3069. b) Evans, D.A.; Campos, K. R.; Tadrow, J. S.; Forrest, M. E.; Gagne, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7905. c) Evans, D.A.; Campos, K. R.; Tadrow, J. S.; Forrest, M. E.; Gagne, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7905..

Para ello, en primer lugar decidimos emplear en la condensación con  $\text{PCl}_3$  el 1-naftil-litio, preparado *in situ* (1M en éter dietílico,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) mediante reacción del 1-bromonaftaleno con *n*-BuLi. Sin embargo, tras varios ensayos (2-2.5 equiv de 1-naftillitio) no se obtuvieron rendimientos superiores al 10%, por lo que retomamos el empleo de 1-naftilMgBr como reactivo. Tras varios experimentos de reacción con  $\text{PCl}_3$ , encontramos que la clave para obtener rendimientos aceptables de la bis(1-naftil)clorofosfina consistía en la preparación del 1-naftilMgBr a concentraciones próximas a 1M. Esto se consiguió llevando a cabo la reacción del 1-bromonaftaleno con magnesio en THF a reflujo. La adición vía cánula<sup>145</sup> de esta disolución en caliente sobre  $\text{PCl}_3$  en THF, enfriado a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , condujo a la clorofosfina deseada con rendimientos buenos para este tipo de reacción (40-50%, Esquema 2.20).



**Esquema 2.20**

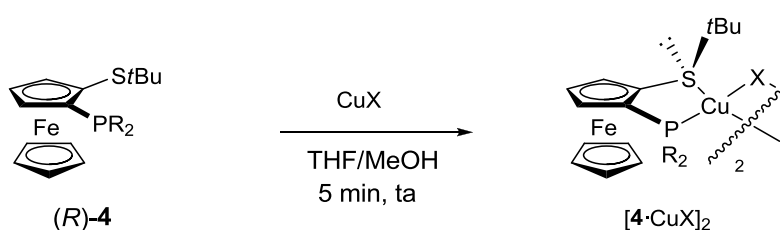
Las clorofosfinas utilizadas son reactivos muy sensibles al aire y a la humedad, por lo que su preparación y manipulación requiere atmósfera inerte y extremar la precaución en el secado del material y de los disolventes empleados. Asimismo, es

145. Esta operación requiere una cánula de 3 mm de sección para evitar su obturación durante el proceso de adición (típicamente 15 min).

conveniente utilizarlas inmediatamente después de su preparación debido a su relativamente fácil reacción de oxidación al correspondiente óxido de fosfina.

### 2.5.2 Síntesis de los complejos de Cu<sup>I</sup> de los ligandos Fesulphos

Los complejos de Cu<sup>I</sup> de los ligandos Fesulphos ya habían sido preparados con anterioridad en nuestro grupo investigador mediante simple tratamiento de estos últimos con CuCl o CuBr en una mezcla 3:2 de THF-MeOH a temperatura ambiente. En todos los casos la reacción transcurre de forma casi instantánea (menos de 5 min), aislándose los correspondientes complejos puros con rendimientos por lo general casi cuantitativos tras simple trituración en éter dietílico y filtración (Esquema 2.21). Estos complejos son sólidos de intenso color naranja o amarillo, estables al aire y almacenables a temperatura ambiente durante meses sin perder actividad catalítica.



R	X	Complejo	Rdto (%)
Ph	Br	[ <b>4a</b> ·CuBr] <sub>2</sub>	94
2-Furilo	Br	[ <b>4b</b> ·CuBr] <sub>2</sub>	99
o-Tol	Br	[ <b>4c</b> ·CuBr] <sub>2</sub>	95
1-Naftilo	Br	[ <b>4d</b> ·CuBr] <sub>2</sub>	91
1-Naftilo	Cl	[ <b>4d</b> ·CuCl] <sub>2</sub>	89
Ciclohexilo	Br	[ <b>4e</b> ·CuBr] <sub>2</sub>	90

Esquema 2.21

Es importante destacar que en todos los casos se observó la formación exclusiva de uno de los dos posibles epímeros en el átomo de azufre, el que dispone el grupo

*tert*-butilo en *anti* respecto al átomo de hierro ferrocénico (configuración *R* en el átomo de S). Estudios de difracción de rayos X realizados en el complejo  $[4a \cdot CuCl]_2$  habían demostrado que estos complejos presentan naturaleza dimérica, adoptando el átomo de Cu<sup>I</sup> una geometría tetraédrica ligeramente distorsionada<sup>146</sup> (Figura 2.6). También resulta interesante destacar la formación de un único isómero en la asociación dimérica, concretamente aquél en que las dos fosfinas están orientadas hacia la misma cara de la molécula, dejando los grupos tioéter en la cara opuesta. De este modo los grupos *tert*-butilo se disponen en *anti* uno respecto del otro, minimizándose las repulsiones estéricas. Tras lenta recristalización del complejo  $[4a \cdot CuCl]_2$  en  $CH_2Cl_2/n$ -hexano se obtuvieron cristales aptos para su análisis estructural mediante difracción de rayos-X.

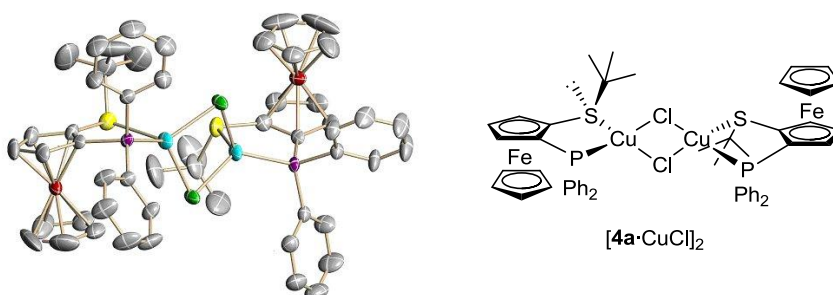
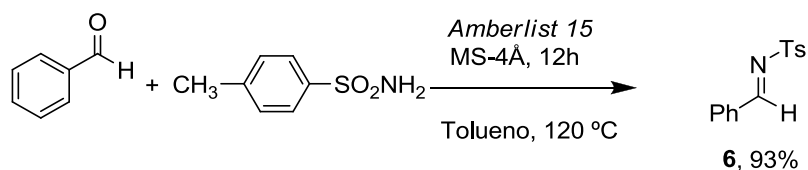


Figura 2.6. Estructura de rayos X del complejo  $[4a \cdot CuCl]_2$

146. Los ángulos de enlace son:  $\angle S1-Cu-Cl(1) = 113.6^\circ$ ;  $\angle P1-Cu-Cl(1) = 124.9^\circ$

### 2.5.3- Síntesis de *N*-sulfonil iminas de aldehídos aromáticos

La síntesis de las *N*-sulfonil aril aldminas<sup>147</sup> se llevó a cabo empleando el procedimiento descrito en la bibliografía, consistente en la condensación directa entre aldehídos aromáticos y las correspondientes sulfonamidas en presencia de tamiz molecular (4Å) y la resina ácida *Amberlist 15* como catalizador.<sup>148</sup> La reacción en un tubo sellado entre el benzaldehído y la *para*-toluenosulfonamida en tolueno a 120 °C durante 12 horas condujo limpiamente a la correspondiente *N*-tosil imina **6**, que se aisló con un 93% de rendimiento tras una simple trituración del crudo de reacción con una mezcla Et<sub>2</sub>O/*n*-hexano 1:1 y filtración (Esquema 2.22).



Esquema 2.22

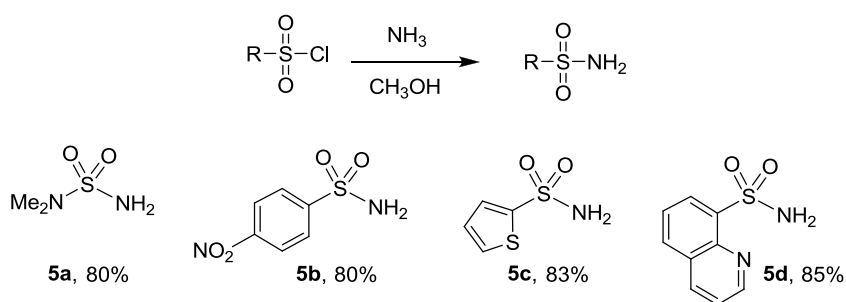
Debido al escaso carácter nucleófilo de las sulfonamidas, la completa conversión de la reacción y la obtención de las *N*-sulfonil iminas con buenos rendimientos requiere cuidar dos aspectos experimentales. En primer lugar debe emplearse un ligero exceso de aldehído frente a la sulfonamida (1.1-1.2 equivalentes). De este modo, el aldehído sobrante (altamente soluble en éter) es fácilmente eliminado en el proceso de trituración con éter/*n*-hexano, mientras que un posible exceso de sulfonamida (sólido insoluble en éter) permanecería

147. Para una revisión sobre la síntesis de *N*-sulfonil iminas véase: a) Weinreb, S. M, en *Stereoselective Heterocyclic Synthesis*; Ed. Metz, P.; Springer: New York, 1999, p. 133. Para la síntesis de *N*-sulfonil iminas aromáticas, véase también: b) Huang, X.; Huang, J.; Wen, Y.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2579. c) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 179. d) Wynne, J. H.; Price, S. E.; Rorer, J. R.; Stalick, W. M., *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 341. e) Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1231. f) Georg, G. I.; Arriman, G. C. B.; Peterson, S. A., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7366. g) Love, B. E.; Raje, P. S.; Williams, T. C.; *Synlett* **1994**, 493. h) Boger, D. L.; Corbett, W. L., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4777. i) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5561. j) Trost, B. M.; Marrs, C., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6468. k) Sisko, J.; Weinreb, S. M., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 393.

148. Vishwakarma, L. C.; Stringer, O. D. Davis, F. A., *Org. Synth.* **1987**, *66*, 203.

contaminando la imina. Por otra parte, el tamiz molecular de 4Å empleado debe haber sido bien activado en microondas. Esto se consigue calentando el tamiz a elevadas temperaturas (200 W, 3-4 min), tras lo cual se deja enfriar a presión reducida (0.1-0.5 mm Hg) en una línea de vacío. Tras despresurizar con atmósfera de argón, este proceso se repite una segunda vez para asegurar el secado del tamiz molecular. Una característica muy interesante y práctica de estas *N*-sulfonil iminas es su alta estabilidad, siendo sólidos cristalinos estables al aire que pueden almacenarse durante meses.

La evaluación del efecto de la naturaleza estérica y electrónica del grupo sulfonilo en la reactividad y estereoselectividad hacía necesario disponer de una batería de iminas del benzaldehído con distintos grupos *N*-arilsulfonilo y *N*-heteroarilsulfonilo.<sup>139</sup> A su vez, las aril o heteroaril sulfonamidas, se prepararon con buenos rendimientos a partir de los correspondientes cloruros de sulfonilo (en la mayoría de los casos asequibles comercialmente) por tratamiento con una disolución comercial 7 N de amoníaco en metanol a temperatura ambiente. Las sulfonamidas deseadas se obtuvieron así como sólidos estables que pueden almacenarse sin ninguna precaución especial (Esquema 2.23).



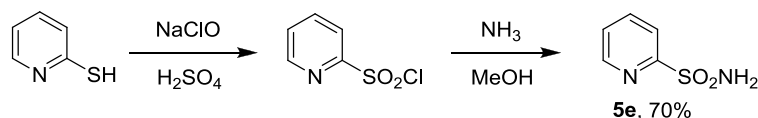
Esquema 2.23

La preparación de la 2-piridilsulfonamida **5e** tuvo que realizarse en dos etapas a partir de la 2-mercaptopiridina debido a que el correspondiente cloruro de

139. La optimización del grupo sulfonilo protector del nitrógeno imínico sería uno de los aspectos clave, ya que dicho grupo debe no sólo ofrecer valores elevados de reactividad y enantiocontrol, sino también permitir la fácil desprotección de los aductos Mannich.

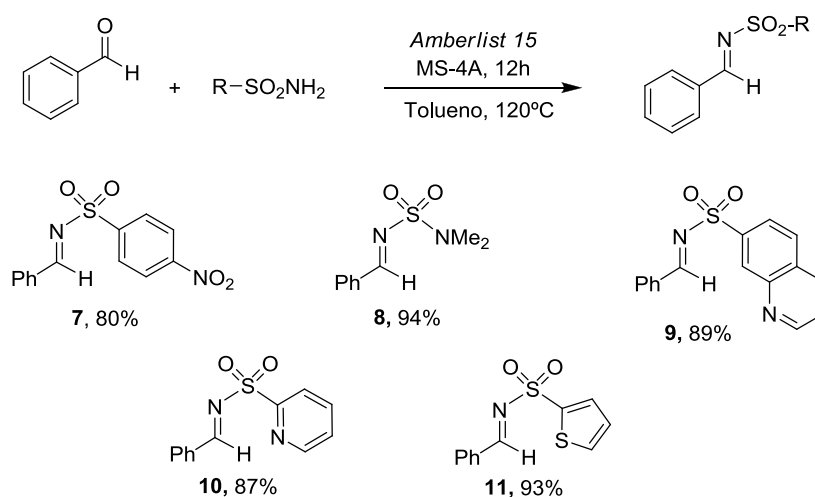


sulfonilo no es asequible comercialmente y no muy estable químicamente. El cloruro de 2-piridilsulfonilo se preparó mediante oxidación de la 2-mercaptopiridina con hipoclorito sódico (lejía comercial) en ácido sulfúrico, siguiendo el protocolo desarrollado por el grupo de Walsh<sup>149</sup> (Esquema 2.24). El tratamiento inmediatamente posterior del cloruro de sulfonilo con una disolución comercial 7 N de amoníaco en metanol condujo a la 2-piridilsulfonamida (**5e**) con un rendimiento global del 70%.



Esquema 2.24

La reacción de condensación de las sulfonamidas aromáticas y heteroarómicas (**5a-5e**) con benzaldehído bajo idénticas condiciones a las previamente empleadas para la síntesis de la *N*-tosil aldimina **6** condujo a las correspondientes *N*-sulfonil iminas, que se aislaron con muy buenos rendimientos como sólidos estables tras simple trituration en una mezcla Et<sub>2</sub>O/*n*-hexano 1:1 (Esquema 2.25).



Esquema 2.25

149. Diltz, S.; Aguirre, G.; Ortega, F.; Walsh, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3559.

### 2.5.4- Síntesis de los éteres de enol sililados

Con objeto de explorar el alcance estructural de la reacción de Mannich con respecto al componente nucleófilo era igualmente importante disponer de una amplia gama de éteres de enol sililados, derivados de compuestos carbonílicos de diferente naturaleza (tioésteres, ésteres y cetonas). La Figura 2.7 muestra, a modo de tabla, las estructuras representativas que nos planteamos examinar en este estudio. Como puede verse, los dos enolatos sililados de ésteres (**13** y **14**) y los enoles sililado de cetona (**15** y **16**) son asequibles comercialmente, mientras que el derivado del tioéster (**12**) y los derivados de cetona (**17** y **18**) se prepararon en el laboratorio.

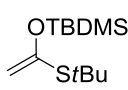
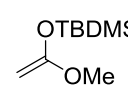
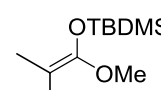

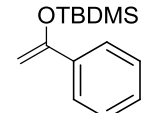
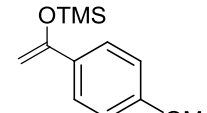
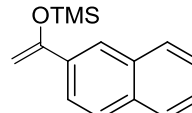
<i>Enolato sililado de tioéster</i>		<i>Enolatos sililados de ésteres</i>	
 <b>12</b>		 <b>13, comercial</b>	 <b>14, comercial</b>
<i>Enolatos sililados de cetona</i>			
 <b>15, comercial</b>	 <b>16, comercial</b>	 <b>17</b>	 <b>18</b>

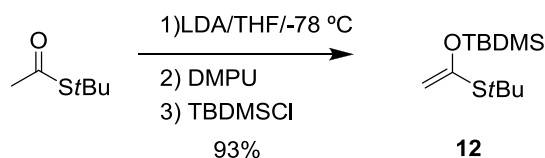
Figura 2.7. Éteres de enol sililados estudiados en la reacción de Mannich

#### a) Síntesis del enolato sililado del tioacetato de *terc*-butilo

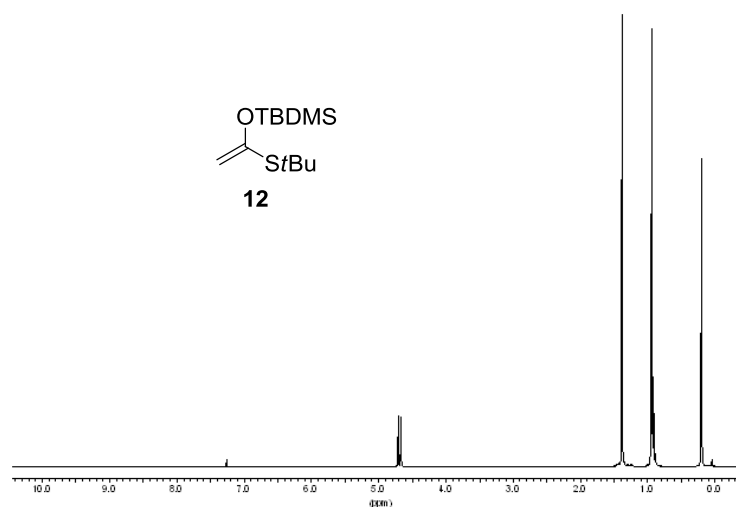
El acetal de tiocetona **12** se preparó a partir del tioacetato de *terc*-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>150</sup> que consiste en la desprotonación con LDA (THF, -78 °C, 3 h), adición posterior de DMPU y captura del enolato de litio resultante con TBDMSCl o TMSCl (Esquema 2.26). El compuesto **12** se aisló con excelente rendimiento (93%) tras purificación cromatográfica

150. a) Gennari, C.; Beretta, M. C.; Bernardi, A. *Tetrahedron* **1986**, 42, 893. b) Gennari, C.; Bernardi, A.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4129.

empleando gel de sílice previamente neutralizada con Et<sub>3</sub>N. El espectro de <sup>1</sup>H-RMN (Figura 2.8) refleja la elevada pureza con que se obtiene el compuesto **12**, no observándose productos de descomposición ni hidrólisis. El derivado sililado **12** puede conservarse bajo atmósfera inerte a baja temperatura (–20 °C) durante 5-6 meses manteniendo dicha pureza.

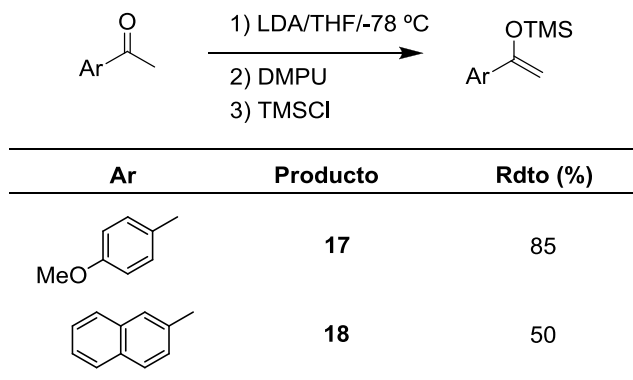


Esquema 2.26

Figura 2.8. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del enolato sililado **12**

### b) Síntesis de enolatos sililados de cetonas

Siguiendo un procedimiento análogo se prepararon los enolatos sililados derivados de la *p*-metoxiacetofenona y la metil-2-naftilcetona (**17** y **18** respectivamente, Esquema 2.27). Se eligió un enol sililado con un grupo rico en electrones, *p*-metoxifenilo (**17**), con el fin de acentuar su carácter nucleófilo, mientras que el enol sililado de la metil-2-naftilcetona (**18**) nos permitiría evaluar la influencia de una mayor demanda estérica del nucleófilo en la reactividad y enantioselectividad de la reacción de Mannich.



Esquema 2.27

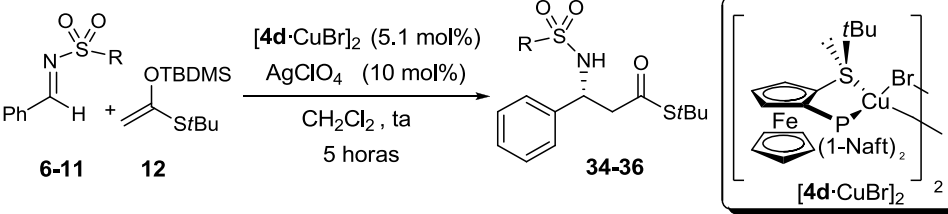
La preparación de estos enolatos sililados transcurrió con conversiones completas, de forma limpia y sin la aparición de subproductos, aislándose los correspondientes enolatos sililados como líquidos ligeamente amarillos. El compuesto **17** se empleó en reacciones posteriores sin necesidad de purificación, mientras que el compuesto **18** se obtuvo de forma pura tras destilación a vacío (0.01 mm Hg, 68°C). Estos éteres de enol sililados son más inestables que el derivado **12** y se pueden conservar durante no más de una semana en congelador (-20 °C). Transcurrido este tiempo, se empieza a observar la aparición de productos de descomposición e hidrólisis, principalmente el correspondiente compuesto carbonílico de partida.

## 2.6. REACCIÓN MANNICH CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE *N*-SULFONIL IMINAS

### 2.6.1 Optimización del grupo protector sobre el nitrógeno imínico

Iniciamos el estudio de la reacción de Mannich evaluando la influencia de la naturaleza del grupo sobre el nitrógeno imínico, para lo cual las iminas **6-11**, todas ellas derivadas del benzaldehído pero con grupos *N*-sulfonilo de distinta naturaleza, se sometieron a la reacción con el enolato sililado del tioacetato de *tert*-butilo **12**. Se emplearon las condiciones experimentales ya puestas a punto en nuestro grupo para la reacción de aza Diels-Alder con el dieno de Danishefsky, consistentes en la combinación de 1 equivalente de imina con 3 equivalentes del agente pronucleófilo en presencia del complejo Cu<sup>I</sup>-Fesulphos [**4d**·CuBr]<sub>2</sub> (5.1 mol%) y AgClO<sub>4</sub> (10 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. En todos los casos la reacción se detuvo tras 5 h. En la Tabla 2.1 se recogen los resultados obtenidos en cuanto a reactividad y enantioselectividad.

**Tabla 2.1:** Optimización del grupo sulfonilo sobre el nitrógeno imínico

						
Entrada	R	Imina	Conversión (%) <sup>a</sup>	Producto	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>6</b>	50	<b>34</b>	39	90
2	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7</b>	<10	—	—	—
3	NMe <sub>2</sub>	<b>8</b>	<10	—	—	—
6	8-quinolino	<b>9</b>	<10	—	—	—
5	2-piridilo	<b>10</b>	90	<b>35</b>	65	39
4	2-tienilo	<b>11</b>	95	<b>36</b>	80	91

a) Las conversiones se establecieron a partir de los espectros de <sup>1</sup>H RMN de los crudos de reacción

b) En producto puro tras purificación cromatográfica

c) Determinado por HPLC (la columna quiral utilizada se detalla en cada caso en la Parte Experimental)

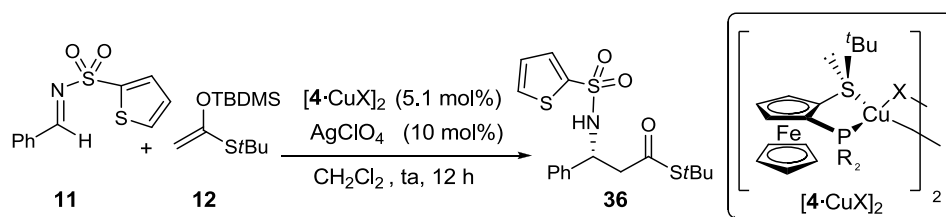
Cuando la reacción se llevó a cabo con la *N*-tosil imina **6**, se observó una conversión bastante modesta (50%) aunque una elevada inducción asimétrica, aislándose el correspondiente aducto Mannich **34** con un 39% de rendimiento y un 90% ee (entrada 1). La *p*-nosil imina **7** resultó inerte frente a la adición de Mannich de **12** en idénticas condiciones, aislándose mayoritariamente los productos de hidrólisis de la imina (benzaldehído y *p*-nitrosulfonamida) tras el tratamiento acuoso de la mezcla de reacción (entrada 2). Idéntico resultado negativo se observó con la *N,N*-dimetilsulfamoil imina **8** y la *N*-(8-quinolilsulfonil)imina **9**, portadoras de un átomo de nitrógeno potencialmente coordinante.

Por el contrario, en cuanto a reactividad se refiere la *N*-(2-piridilsulfonil) imina **10** y la *N*-(2-tienilsulfonil) imina **11** se comportaron como excelentes electrófilos en esta reacción, proporcionando con conversiones casi completas (90-95%) los correspondientes productos de adición **35** y **36**, respectivamente. Sin embargo, mientras que el sustrato **10**, portador del grupo 2-Py-SO<sub>2</sub> condujo al tioéster **35** con una enantioselectividad muy pobre (39% ee), la 2-tienilsulfonil imina **11** fue el único sustrato que combinó una elevada reactividad (80% rendimiento) con un excelente enantiocontrol (91% ee).

### 2.6.2 Optimización de la estructura del catalizador

Una vez establecido el grupo *N*-sulfonilo óptimo, dirigimos nuestra atención a la estructura del catalizador buscando una mejora de la enantioselectividad de la reacción. A pesar de que los precedentes del grupo en la reacción de aza Diels-Alder indicaban que el ligando Fesulphos **4d**, portador del voluminoso grupo dinaftilfosfina, ofrecía los niveles más altos de reactividad y enantioselectividad, decidimos confirmar esta tendencia en la reacción modelo de la 2-tienilsulfonil imina **11** con el enolato sililado **12** (Tabla 2.2).

Tabla 2.2: Optimización de la estructura del catalizador



Entrada	R	X	Complejo	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	Ph	Br	$[4\mathbf{a} \cdot \text{CuBr}]_2$	60	47
2	2-Furilo	Br	$[4\mathbf{b} \cdot \text{CuBr}]_2$	68	53
3	o-Tolilo	Br	$[4\mathbf{c} \cdot \text{CuBr}]_2$	81	59
4	1-Naftilo	Br	$[4\mathbf{d} \cdot \text{CuBr}]_2$	80	91
5	1-Naftilo	Cl	$[4\mathbf{d} \cdot \text{CuCl}]_2$	78	91
6	Ciclohexilo	Br	$[4\mathbf{e} \cdot \text{CuBr}]_2$	74	76

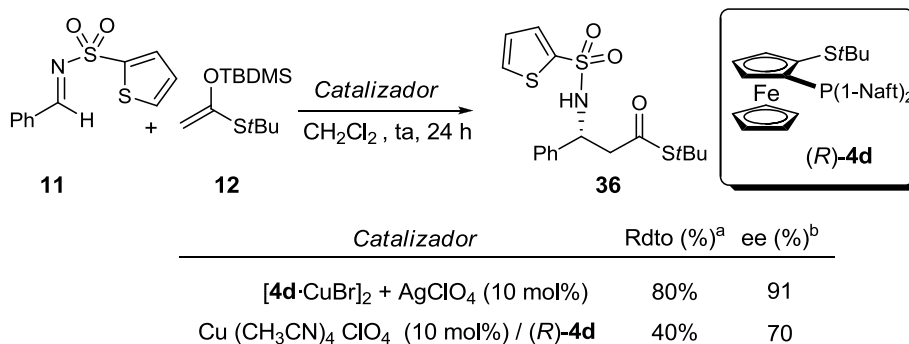
a) En producto puro tras purificación cromatográfica

b) Medido mediante HPLC Chiralcel AD, hexano:isopropanol 90:10 F= 1 mL/min

Los resultados de este estudio volvieron a demostrar que la enantioselectividad de la reacción se ve sensiblemente influenciada por la sustitución en el átomo de fósforo, siendo mucho menor el efecto en la reactividad. Asimismo, se confirmó la superioridad del ligando **4d** (91% ee) frente al resto de fosfinas **4a-c** (47-76% ee). Por otra parte, el empleo del correspondiente complejo clorado  $[4\mathbf{d} \cdot \text{CuCl}]_2$  (entrada 5) condujo a resultados prácticamente idénticos a los obtenidos con  $[4\mathbf{d} \cdot \text{CuBr}]_2$ , lo que refleja la escasa influencia de la naturaleza del ión haluro en esta reacción. Lógicamente, ninguna de las reacciones Mannich indicadas en la Tabla 2.2 tiene lugar en ausencia de  $\text{AgClO}_4$  como cocatalizador. Esta sal de plata es necesaria para disociar el ligando haluro (mediante precipitación de  $\text{AgX}$ ) y generar así la especie quiral catalíticamente activa  $\text{Fesulphos-Cu}^+$ .

Por último, también confirmamos que al igual que en la reacción formal de aza Diels-Alder, el sistema catalítico  $[4\mathbf{d} \cdot \text{CuBr}]_2 + \text{AgClO}_4$  es mucho más efectivo que la utilización directa del ligando **4d** en presencia del complejo catiónico de cobre

$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ . Así, mientras que en el primer caso el producto Mannich **36** se obtuvo con rendimiento del 80% y 91% ee, con el segundo sistema catalítico el rendimiento y enantioselectividad fueron muy inferiores (40%, 70% ee) (Esquema 2.28).



a) En producto puro tras purificación cromatográfica

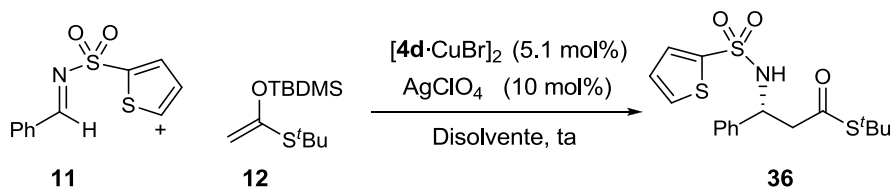
b) Medido mediante HPLC Chiralcel AD, hexano:isopropanol 90:10 F= 1 mL/min

**Esquema 2.28**

### 2.6.3 Efecto del disolvente

Una vez identificado el sistema catalítico más eficaz entre todos los estudiados, pensamos que un refinamiento de las condiciones de reacción podría traducirse en una mejora de la inducción asimétrica. Nos centramos en estudiar el efecto del disolvente. El Esquema 2.29 recoge los resultados obtenidos tras realizar un pequeño barrido de disolventes en la reacción modelo de **11** con **12** empleando el sistema catalítico optimizado. Como puede observarse, el disolvente juega un papel importante. Así, por ejemplo, disolventes coordinantes como el THF y la DMF inhiben totalmente la reacción, mientras que la reacción en tolueno condujo a niveles de reactividad y enantioselectividad más bajos. El bajo rendimiento (40%) obtenido en tolueno es probablemente debido a la menor solubilidad de la *N*-sulfonil imina en este disolvente. En cualquier caso, ninguno de los nuevos disolventes estudiados logró mejorar los niveles de inducción asimétrica obtenidos previamente en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .





Disolvente	Tiempo (h)	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
$CH_2Cl_2$	12	80	91
$ClCH_2CH_2Cl$	12	75	89
Tolueno	24	40	70
DMF	24	--	--
THF	24	--	--

a) Rendimiento tras purificación cromatográfica

b) Medido mediante HPLC Chiralpak AD, hexano:isopropanol 90:10  
F = 1 mL/min

### Esquema 2.29

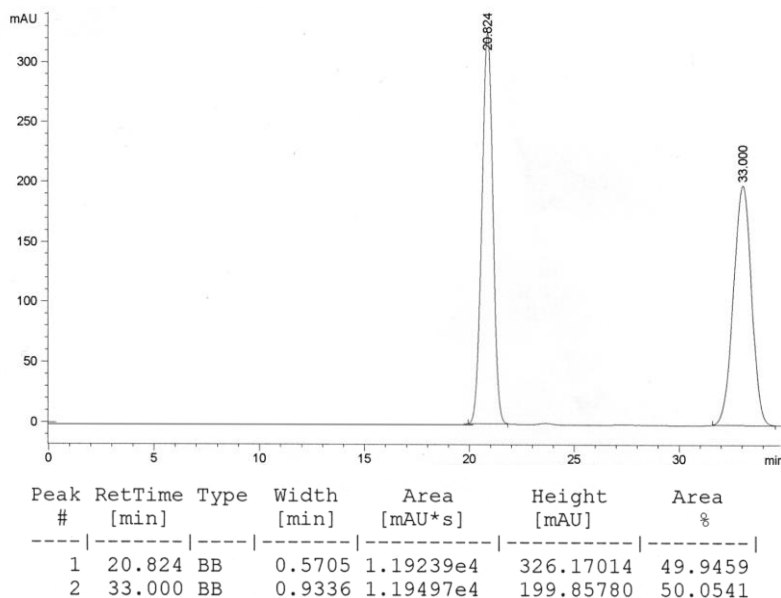
En definitiva, toda esta exploración sobre la reacción modelo nos permitió establecer las siguientes condiciones óptimas:  $[4d \cdot CuBr]_2$  (5.1 mol%) con  $AgClO_4$  (10 mol%) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de la imina (1 equiv) y, tras 5 min de agitación, adición del enolato sililado (3 equiv). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 10-14 horas.

#### 2.6.4 Análisis estructural. Determinación de la configuración absoluta

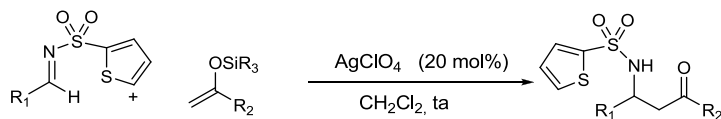
Desde un punto de vista sintético práctico, una de las ventajas que presenta el uso de *N*-sulfonil iminas en la reacción de Mannich es el hecho de que los compuestos  $\beta$ -sulfonamidocarbonílicos resultantes son sólidos cristalinos, que pueden recristalizarse fácilmente, consiguiendo así aumentar su pureza enantiomérica. Por ejemplo, la recristalización de una muestra del compuesto **36** con un 91% ee ( $CH_2Cl_2/n$ -hexano) permitió su enriquecimiento hasta un >99% ee, (rendimiento de recristalización del 87%). La Figura 2.9 muestra el análisis mediante HPLC con fase estacionaria quiral (Chiralcel AD, hexano-isopropanol

90:10, flujo 1 mL/min). En ella se comparan los cromatogramas del producto racémico ( $\pm$ )-**36**<sup>151</sup> (a), con los del producto (+)-**36** obtenido directamente tras purificación cromatográfica del crudo de reacción (b, 91% ee) y el mismo producto tras una simple recrystalización (c, 99% ee).

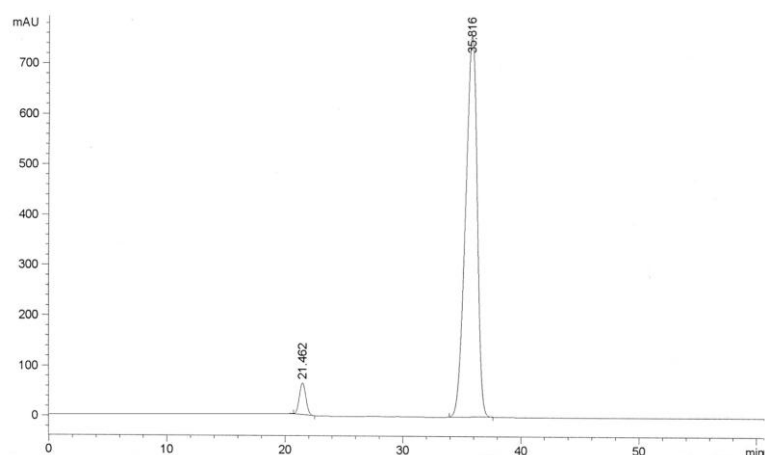
a) HPLC de ( $\pm$ )-**36** Chiralcel AD, hexano-isopropanol 90:10, F 1 mL/min



151. El compuesto racémico ( $\pm$ )-**36**, así como el resto de productos Mannich descritos en este capítulo, se prepararon mediante reacción de la imina con el enolato sililado correspondiente catalizada por  $\text{AgClO}_4$  (20 mol%) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 14 horas.

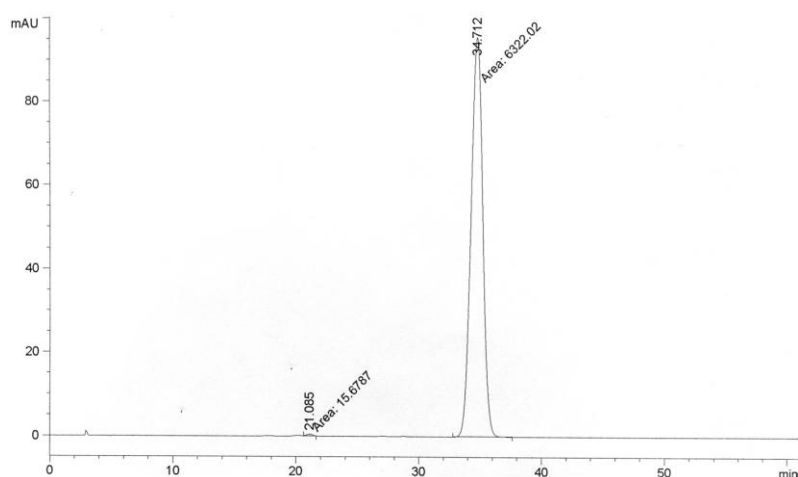


b) HPLC de (+)-**36**, 91% ee Chiralcel AD, hex-isopropanol 90:10, F 1 mL/min



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	21.462	BP	0.6046	2433.77173	63.29014	4.4668
2	35.816	BB	1.0767	5.20523e4	756.52692	95.5332

c) HPLC de (+)-**36** tras recristalización 99% ee, Chiralcel AD



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	21.085	MM	0.5843	15.67865	4.47189e-1	0.2474
2	34.712	MM	1.1032	6322.01660	95.51279	99.7526

Figura 2.9

Por otra parte, la configuración absoluta (*R*) de (+)-**36** se estableció de forma inequívoca por análisis de difracción de rayos  $X^{152}$  de monocristales de dicho compuesto obtenidos por difusión lenta de hexano en una disolución de (+)-**36** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 4 °C (Figura 2.10).

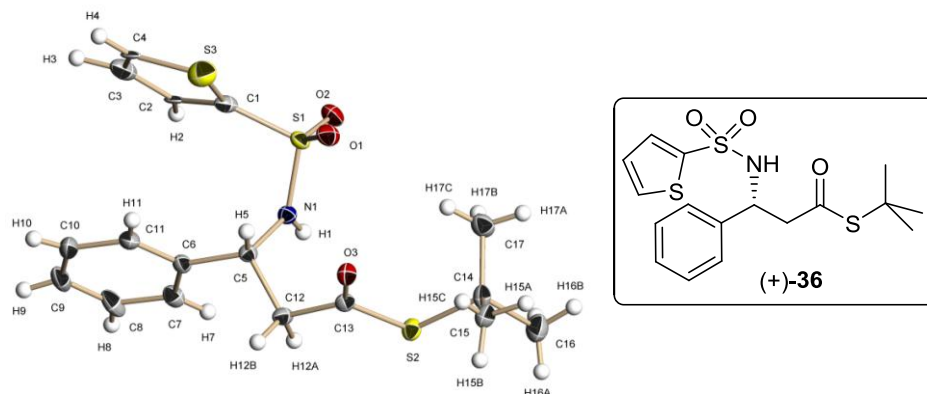


Figura 2.10. Estructura de rayos X del compuesto (*R*)-**36**

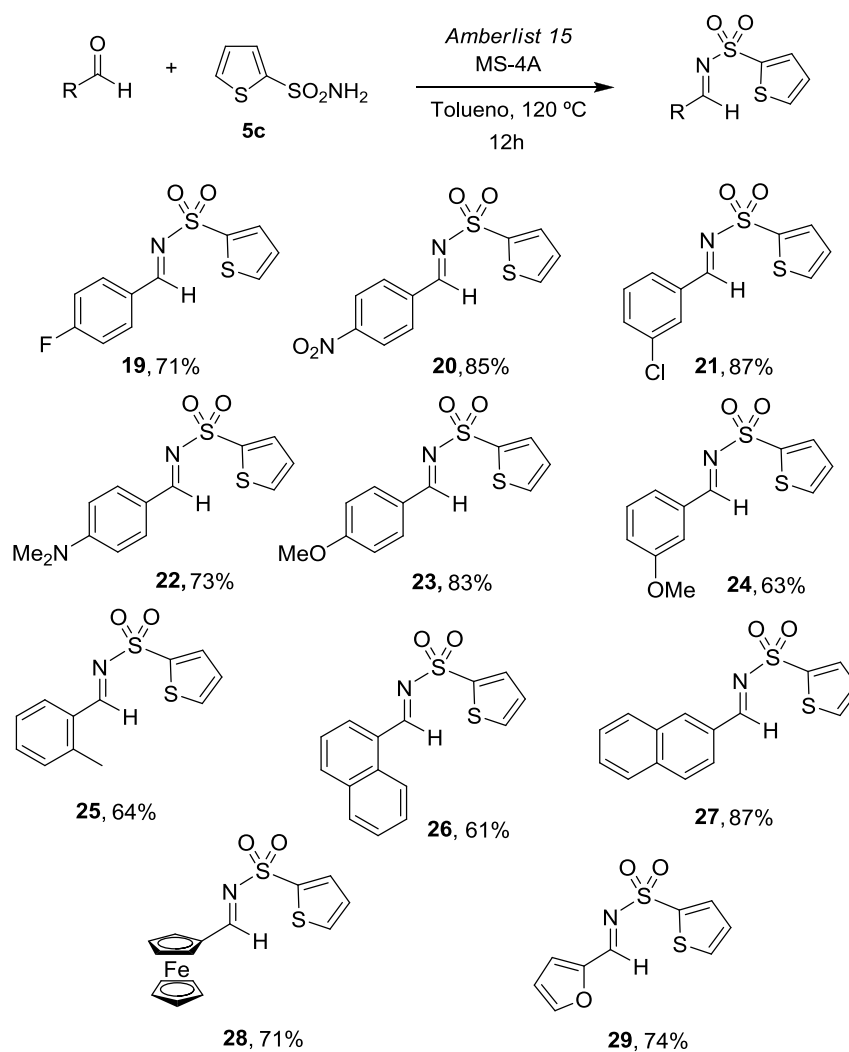
## 2.6.5 Alcance estructural de la reacción con respecto a la imina

### a) Síntesis de *N*-(2-tienil)sulfonil iminas

Iniciamos el estudio del alcance estructural de esta metodología atendiendo al efecto de la sustitución en el anillo aromático de *N*-sulfonil iminas aromáticas. Para tal efecto, se sintetizó una amplia variedad de *N*-(2-tienil)sulfonil iminas siguiendo un procedimiento idéntico al empleado en la síntesis de las iminas **6-11** (véase el apartado 2.5.3). Este método permitió obtener con buenos rendimientos las *N*-2-tienilsulfonil iminas de aldehídos aromáticos y heteroaromáticos de distinta naturaleza estérica y electrónica, incluyendo iminas aromáticas ricas y pobres electrónicamente, así como sustituidas en las posiciones *orto*-, *meta*- o *para*-. La imina derivada de un aldehído muy rico en electrones como el ferroceno-2-carbaldehído se obtuvo con buen rendimiento. En todos los casos, con independencia de su naturaleza y patrón de sustitución, las correspondientes *N*-(2-

152. Los datos cristalográficos y estructurales de (*R*)-**36** se incluyen en el CD de anexos.

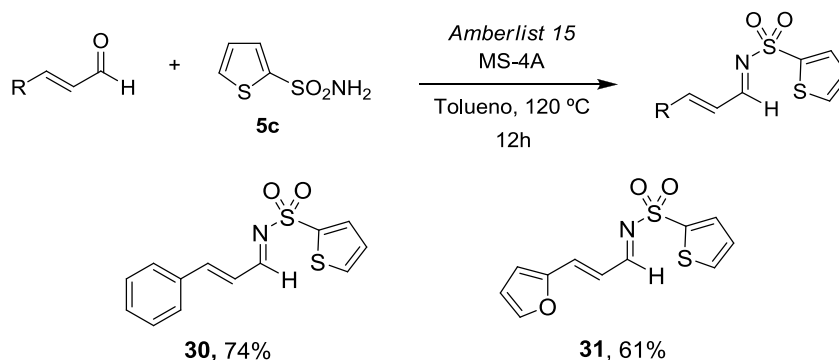
tienil)sulfoniliminas se aislaron como sólidos estables en escala de gramos tras una simple trituración del crudo de reacción con éter o éter/*n*-hexano.



Esquema 2.30

Considerando que las iminas menos estudiadas en reacciones de tipo Mannich catalítica asimétrica son las derivadas de aldehídos no aromáticos, resultaba muy interesante la preparación de iminas alquénicas y alquílicas, apenas exploradas en

reacciones de adición catalíticas asimétricas.<sup>153</sup> Así, las *N*-(2-tienil)sulfonyl iminas derivadas del cinamaldehído (**30**) y del 3-(2-furil)prop-2-enal (**31**) se prepararon empleando el procedimiento habitual para la síntesis de iminas aromáticas (condensación en tubo sellado en presencia de tamiz molecular de 4Å y la resina ácida Amberlist 15), aislándose ambas con rendimientos aceptablemente buenos (61% y 74%) como sólidos estables (Esquema 2. 31).



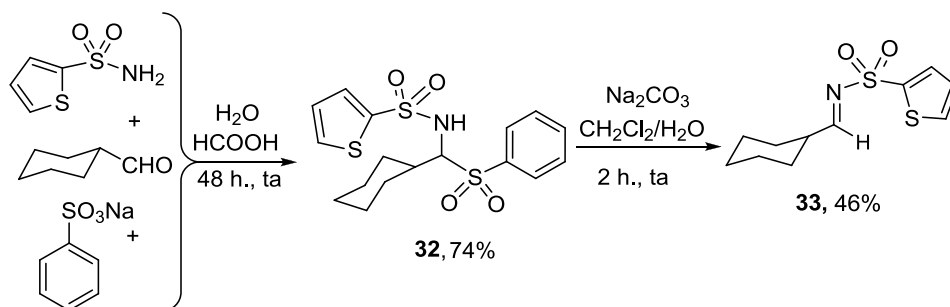
Esquema 2.31

Finalmente, la *N*-(2-tienil)sulfonyl imina alquílica **33** se sintetizó en dos pasos, con rendimiento moderado, siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía para *N*-tosil iminas enolizables<sup>154</sup> (Esquema 2.32). La primera etapa consiste en la reacción en tres componentes entre el fenilsulfonato sódico, la 2-tienilsulfonamida **5c** y el aldehído correspondiente (ciclohexanocarbaldehído). Tras agitar la mezcla en H<sub>2</sub>O/HCOOH 1:1 a temperatura ambiente durante 48 horas precipitó la correspondiente sulfonamido-sulfona (**32**), que se aisló con buen rendimiento (74%) mediante simple filtración. En una segunda etapa, el intermedio **32** se transformó en la correspondiente imina **33** por tratamiento con una base débil (disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). La gran inestabilidad de estas iminas, debido a su elevada tendencia a sufrir enolización, hace que su preparación deba realizarse inmediatamente antes de su utilización, aunque pueden almacenarse bajo

153. Para una reciente revisión sobre iminas  $\alpha,\beta$ -insaturadas en reacciones catalíticas asimétricas, véase: Shimizu, M.; Hachiya, I.; Mizota, I.; *Chem. Comm*, **2009**, 874.

154. Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J. –F. *Synthesis* **2000**, 75.

atmósfera de argón a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante varios días. En cambio, es posible preparar y almacenar en cantidad de gramos el precursor sulfonamido-sulfona **32**, ya que éste es completamente estable.



Esquema 2.32

### b) Reacción de Mannich con iminas aromáticas

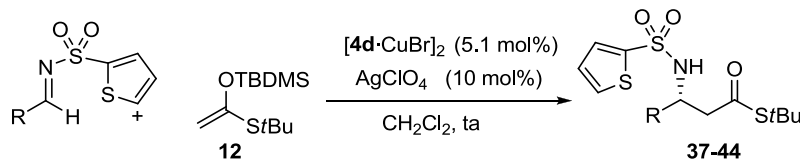
La evaluación del alcance estructural de esta metodología se inició con el efecto de la sustitución en el anillo aromático de la *N*-(2-tienil)sulfonil arilimina. Como puede apreciarse en la Tabla 2.3, la mayoría de las *N*-tienilsulfonil iminas estudiadas reaccionaron con el acetal de tiocetena sililado **12**, proporcionando los correspondientes productos de adición Mannich con buen rendimiento y un nivel homogéneamente elevado de enantiocontrol (81-93% ee, entradas 1-7). El sistema catalítico tolera la presencia de grupos tanto atractores de electrones ( $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ) como electrón-donadores ( $\text{Me}$ ,  $\text{OMe}$ ), así como sustitución en las posiciones *orto*-, *meta*- y *para*- del anillo aromático.

La principal limitación la encontramos en el caso de las iminas derivadas del *p*-dimetilaminobenzaldehído (entrada 3) y del ferrocenocarboxaldehído (entrada 9), que resultaron ser inertes en las condiciones de reacción. La ausencia de reacción puede deberse al fuerte carácter dador de estos sustituyentes, que hace que estas iminas sean mucho menos electrófilas. Por otra parte, este resultado está de acuerdo con el menor rendimiento (58%) y tiempos de reacción más prolongados (72 h) observados en la reacción con la imina del *p*-metoxibenzaldehído (entrada 4).

La reacción es compatible con la presencia de grupos heteroaromáticos como el 2-furilo (sustrato **29**, entrada 10). Sin embargo, aunque esta imina condujo al

correspondiente producto Mannich con un 87% de rendimiento, se observó una importante disminución de la enantioselectividad (49% ee).

**Tabla 2.3:** Reacción de Mannich asimétrica de *N*-(2-tienil)sulfonyl iminas de aldehídos aromáticos y heteroaromáticos



Entrada	R	Imina	Tiempo (h.)	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19</b>	22	<b>37</b>	60	82
2	<i>m</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21</b>	12	<b>38</b>	80	88 (98) <sup>c</sup>
3	<i>p</i> -NMe <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>22</b>	90	—	—	—
4	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23</b>	72	<b>39</b>	58	81
5	<i>m</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24</b>	12	<b>40</b>	91	83 (94) <sup>c</sup>
6	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>25</b>	14	<b>41</b>	77	93
7	1-Naftilo	<b>26</b>	13	<b>42</b>	86	88
8	2-Naftilo	<b>27</b>	19	<b>43</b>	71	91
9	Ferrocenilo	<b>28</b>	90	—	—	—
10	2-Furilo	<b>29</b>	28	<b>44</b>	87	49

a) En producto puro tras purificación cromatográfica

b) Determinado por HPLC (la columna quiral utilizada se detalla en cada caso en la Parte Experimental)

c) Pureza enantiomérica medida tras recristalización (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-hexano)

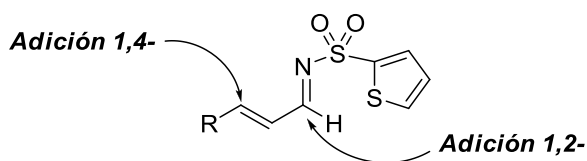
Como ya se había demostrado anteriormente, se confirmó en un par de casos que la pureza enantiomérica del aducto Mannich puede incrementarse hasta niveles excelentes mediante una simple recristalización (entradas 2 y 5; 98% ee y 94% ee, respectivamente).

### c) Reacción de Mannich con iminas α,β-insaturadas

Los menores requerimientos estéricos de estos sustratos, en comparación con las iminas derivadas de aldehídos aromáticos, es probablemente la razón de la



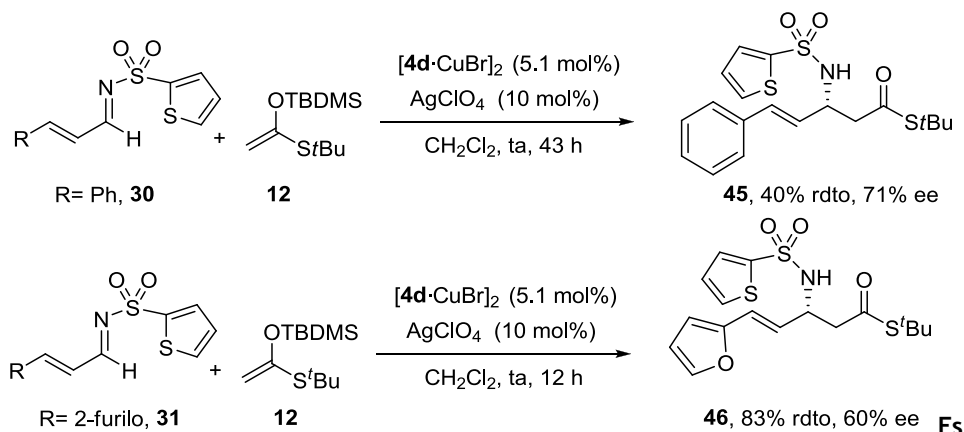
escasez de precedentes bibliográficos sobre la participación de iminas  $\alpha,\beta$ -insaturadas en reacciones de Mannich catalíticas asimétricas.<sup>155</sup> Una de las principales ventajas del empleo de estas iminas es que la presencia de un doble enlace en los aductos Mannich ofrece nuevas e interesantes posibilidades de funcionalización, incluyendo la simple hidrogenación del doble enlace (alternativa a la utilización de iminas alifáticas enolizables que son mucho más inestables y difíciles de manejar). Por otra parte, la presencia del doble enlace introduce un problema potencial de regiocontrol en la adición (de tipo 1,2- o 1,4-) del nucleófilo sililado (Figura 2.11).



**Figura 2.11.** Posibles posiciones reactivas de una *N*-(2-tienil)sulfonyl alquénil imina

Como se describe a continuación, las *N*-(2-tienil)sulfonyl iminas del cinamaldehído (**30**) y de la  $\beta$ -(2-furil)acroleína (**31**) experimentaron exclusivamente el proceso de adición 1,2 en las condiciones habituales de reacción (Esquema 2.33). Sin embargo, la reactividad y, especialmente, la enantioselectividad fueron inferiores al caso de las aril iminas estudiadas anteriormente. Concretamente, la imina **30** mostró una reactividad moderada (40% rendimiento tras 43 h) y una aceptable inducción asimétrica (71% ee), mientras que la imina **31** proporcionó el producto Mannich **46** con buen rendimiento (83%) pero con un exceso enantiomérico significativamente inferior (60% ee).

155. Para ejemplos aislados de utilización de iminas  $\alpha,\beta$ -insaturadas en reacciones de Mannich asimétricas, véase: a) Josephson, N. S.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3734. b) Harada, S.; Handa, S.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4365.

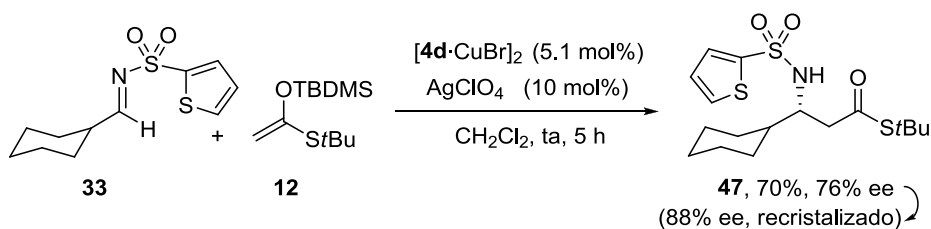


quema 2.33

#### d) Reacción de Mannich con iminas alifáticas enolizables

También probamos nuestro sistema catalítico con la *N*-(2-tienil)sulfonil imina de un aldehído alifático enolizable como el ciclohexanocarbaldehído (imina **33**). Como se ha indicado anteriormente, este tipo de sustratos también han sido muy poco estudiados en esta reacción, muy probablemente debido a su inestabilidad y fácil enolización.

El resultado obtenido superó nuestras propias expectativas. Como muestra el Esquema 2.34, la imina **33** reaccionó con el derivado sililado **12** en 5 horas a temperatura ambiente, obteniéndose el correspondiente  $\beta$ -aminotioéster **47** con un 70% de rendimiento y un 76% ee. La riqueza enantiomérica del producto se pudo aumentar hasta 88% ee mediante recristalización en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexano.



Esquema 2.34

### 2.6.6 Alcance estructural de la reacción con respecto al nucleófilo

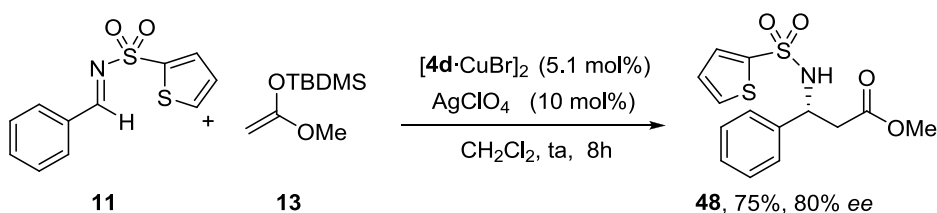
Animados por la amplia generalidad estructural con respecto a la sustitución en la imina y con objeto de maximizar el interés sintético de nuestro método, abordamos el estudio de su versatilidad en cuanto al pronucleófilo sililado. En este sentido, sería muy importante su extensión a enolatos sililados no sólo de tioésteres sino también de ésteres y cetonas.

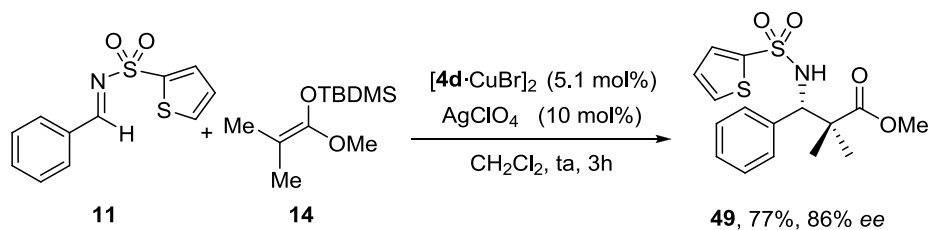
#### a) Reacción con acetales de cetena sililados: síntesis enantioselectiva de $\beta$ -amino ésteres

En este estudio se emplearon los acetales de cetena sililados comerciales **13** y **14**, utilizando como sustrato electrófilo modelo la *N*-(2-tienil)-sulfonil imina del benzaldehído (**11**) en las condiciones optimizadas de reacción (Esquema 2.35).

La reacción del acetal de cetena **13** condujo al  $\beta$ -amino éster **48** con buen rendimiento (75%) e inducción asimétrica (80% ee), aunque significativamente inferior a la obtenida con el acetal de tiocetena sililado estudiado anteriormente **12** (91% ee).

La reacción con el acetal de cetena **14** entrañaba como dificultad añadida la sustitución *gem*-dimetilo en la posición  $\alpha$  reactiva, lo que se traduce en la formación de derivados de  $\beta$ -amino ésteres con un centro carbonado cuaternario en la posición adyacente al carbono asimétrico. No obstante, la reacción de este derivado sililado resultó ser más rápida (3 h) y más enantioselectiva que la misma reacción con el reactivo no sustituido **13**, obteniéndose el  $\beta$ -aminoéster 2,2-dimetilado **49** con un 77% de rendimiento y un 86% de ee.





Esquema 2.35

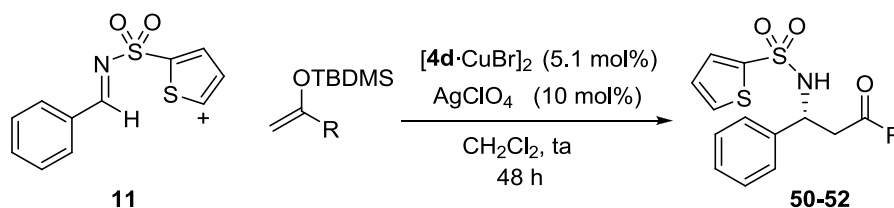
La superior enantioselectividad ofrecida por el derivado sililado **14** en comparación con **13** parece indicar que la congestión estérica introducida por el grupo *gem*-dimetilo favorece la enantioselectividad del proceso, compensando el menor tamaño del grupo OMe en los acetales de cetona frente al grupo *S-terc*-butilo en el caso del enolato sililado **12**.

#### b) Reacción con enolatos sililados de cetonas: síntesis enantioselectiva de $\beta$ -amino cetonas

A continuación nos propusimos extender el alcance estructural del método al empleo de silil enol éteres de cetonas, cuya reacción de Mannich conduciría a los correspondientes derivados de  $\beta$ -amino cetona ópticamente activos. Sin embargo, en comparación con los acetales de tiocetona sililados o los acetales de cetona sililados, los enoles sililados de cetona presentan una nucleofilia inferior.

La tabla 2.4 muestra los resultados obtenidos en la evaluación de estos pronucleófilos en la reacción con la imina **11** bajo las condiciones experimentales previamente optimizadas.

**Tabla 2.4:** Reacción de Mannich asimétrica de *N*-(2-tienil)sulfonil iminas y enoles sililados derivados de cetonas



R	enolato siliado	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
Me	<b>15</b>	--	--	--
Ph	<b>16</b>	<b>50</b>	71	93
<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>17</b>	<b>51</b>	80	85
2-Naftilo	<b>18</b>	<b>52</b>	90	86

a) En producto puro tras purificación cromatográfica

b) Medido mediante HPLC (la columna y el eluyente se indican para cada caso en la Parte Experimental)

Se estudió la reacción de la *N*-(2-tienil)sulfonil imina modelo **11** con el enol sililado derivado de la acetona (**15**), los derivados de acetofenona **16** y **17**, así como con el derivado de la metil 2-naftil cetona **18**. En los tres últimos casos se observaron conversiones completas tras 48 h de reacción, lo que pone de relieve la menor reactividad de estos pronucleófilos comparados con los dienolatos de ésteres y tioésteres. Sin embargo, dado que la reacción transcurre de forma limpia y sin formación de productos secundarios, los productos de adición se aislaron con buenos rendimientos (71-90%). Es especialmente interesante el elevado nivel de inducción asimétrica con que transcurre la reacción, observándose en todos los casos enantioselectividades comprendidas entre el 85% y el 93% ee. La figura 2.12 muestra el cromatograma de HPLC (Chiralcel OD, hexano-isopropanol 90:10, flujo 1 mL/min) del derivado de β-amino cetona (+)-**50** obtenido y el de su racémico (±)-**50**.

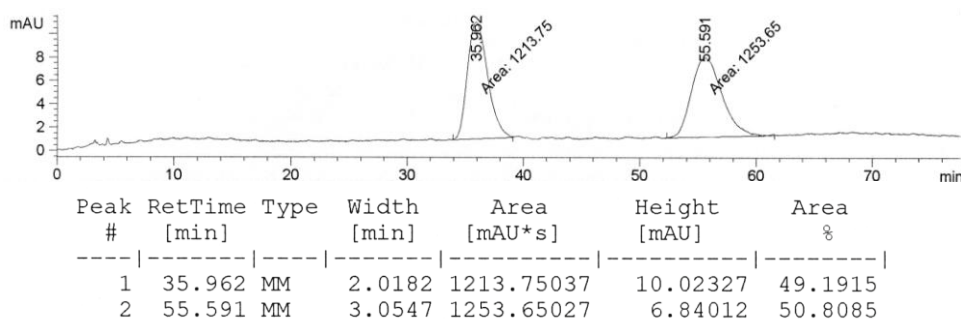
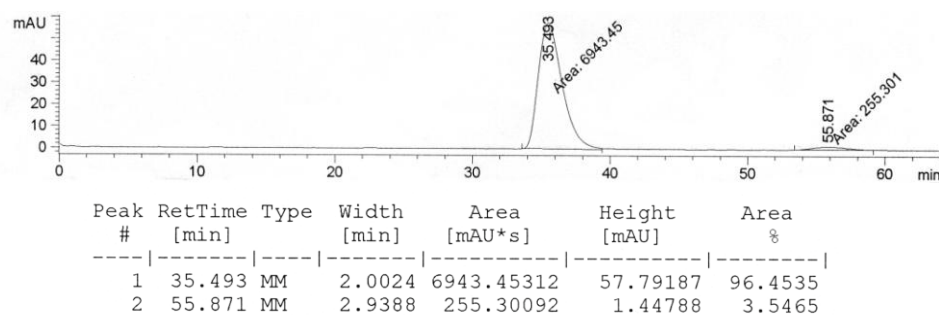
a) HPLC de ( $\pm$ )-**50** Chiralcel OD, hexano-isopropanol 90:10, F 1 mL/minb) HPLC de (+)-**50** (93% ee) Chiralcel OD, hexano-isopropanol 90:10, F 1 mL/min

Figura 2.12

Por el contrario, no se aisló el producto de adición Mannich en el caso del enol sililado de la acetona **15** (entrada 1). Aunque la cantidad de enol sililado **15** se aumentó hasta 7 equivalentes, en ningún caso se detectó el producto de adición en el crudo de reacción, sino productos de descomposición de los materiales de partida.

### 2.6.7 Desprotección de los compuestos y correlación química

Desde un punto de vista sintético, la utilidad de este método hacía necesario disponer de un procedimiento eficaz para la desprotección del grupo 2-

tienilsulfonilo de los derivados  $\beta$ -amino carbonílicos resultantes de la reacción de Mannich. En este sentido es importante destacar que la desprotección de los grupos habitualmente utilizados *N*-fenilsulfonilo o *N*-tosilo es a menudo problemática, ya que, generalmente requiere condiciones enérgicas de reacción [por ejemplo Na(Hg) a reflujo o HBr en fenol a reflujo].<sup>156</sup> De hecho, no es nada raro encontrar en la bibliografía metodologías basadas en reacciones de adición a *N*-tosil iminas en las que los autores no abordan la desprotección de los productos resultantes.

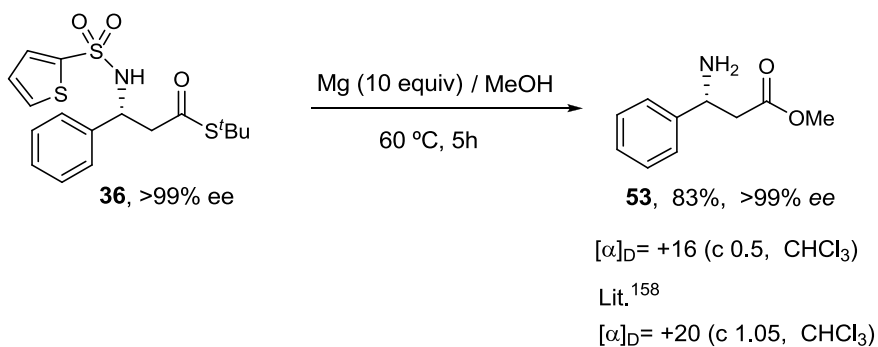
En nuestro caso, una de las grandes ventajas de emplear grupos heteroarilsulfonilo es que la reacción de desprotección del grupo amidosulfona es mucho más sencilla. Así, se encontraba documentada en la bibliografía que la desprotección del grupo (2-piridil)sulfonilo se llevaba a cabo mediante tratamiento con Mg metal (10 equiv) en metanol a temperatura ambiente.<sup>157</sup> Cuando aplicamos estas condiciones a la desprotección de la 2-tienilsulfonamida **36** se observó una reacción muy lenta, alcanzándose conversiones bajas (<20%) tras 16-24 h de reacción. Este problema se solucionó fácilmente elevando la temperatura de la reacción a 60 °C, observándose una conversión completa tras 5 h (Esquema 2.36). En estas condiciones se produce también la metanólisis del grupo tioéster para dar con buen rendimiento el correspondiente éster metílico con el grupo amino libre en la posición  $\beta$  (**53**). Este compuesto se encontraba descrito en la bibliografía,<sup>158</sup> lo que nos permitió corroborar la configuración absoluta (*R*) de los aductos Mannich.

---

156. Sharma, A. K.; Hergenrother, P. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2107.

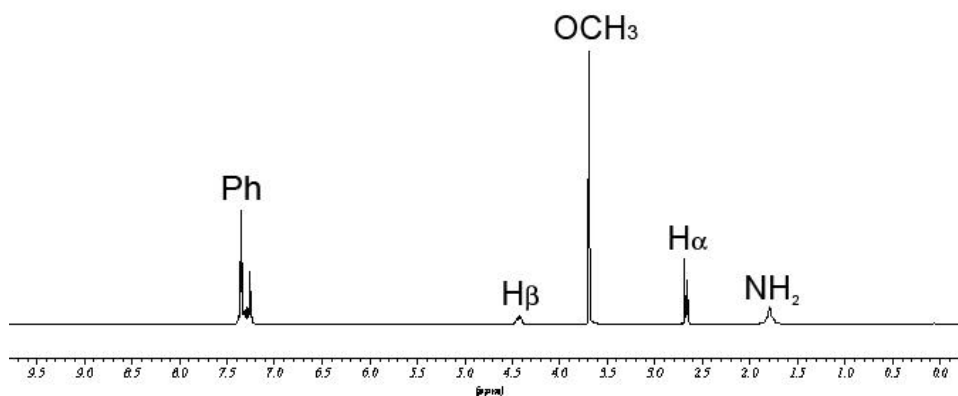
157. Para la publicación original de la desprotección de (2-piridil)sulfonil aminas, véase: a) Pak, C. S.; Lim, D. S. *Synth. Común.* **2001**, 2209. Para ejemplos de nuestro grupo investigador de desprotección de (2-piridil)sulfonil aminas y (8-quinolil)sulfonil aminas, véase: b) Esquivias, J.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7451. c) García-Rubia, A.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6511.

158. Hata, S.; Iguchi, M.; Iwasawa, T.; Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1721.



Esquema 2.36

En la Figura 2.14 se muestra el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **53** tras una sencilla cromatografía en columna.

Figura 2.13: Espectro de <sup>1</sup>H RMN del β-amino éster **53**

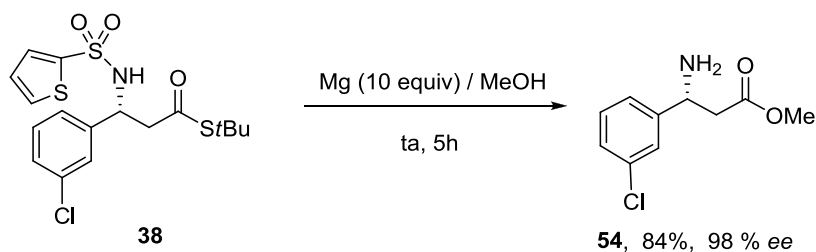
Es importante destacar que este método de desprotección opera sin merma de la pureza enantiomérica del producto Mannich. Esto se confirmó partiendo de una muestra recristalizada del producto (+)-**37** con un >99% ee, que condujo al

158. Hata, S.; Iguchi, M.; Iwasawa, T.; Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1721.



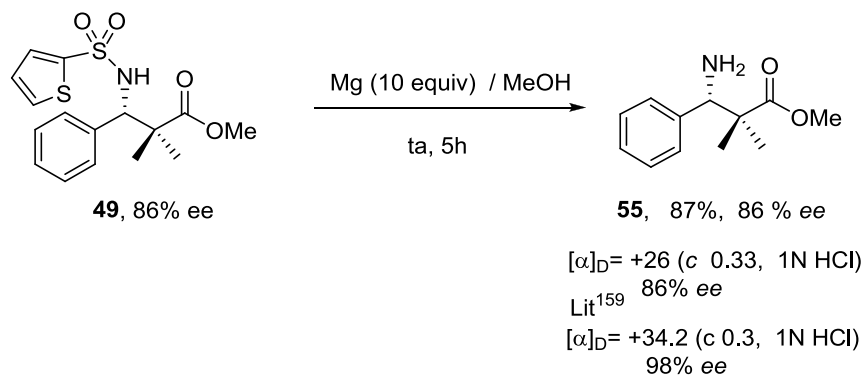
correspondiente producto desprotegido (+)-**53** con una pureza enantiomérica igualmente superior al 99% ee (HPLC quiral, Chiracel OD, hexano-*i*PrOH, 90:10, flujo = 1 mL/min).

De forma análoga, la desprotección/metanolisis de la sulfonamida **38** condujo al  $\beta$ -amino éster **54** a temperatura ambiente (84%, 98% ee, Esquema 2.37).



Esquema 2.37

Asimismo se estudió la desprotección del derivado estéricamente más impedido **49**. El tratamiento del  $\beta$ -(2-tienilsulfonamido)éster **49** con Mg (10 equiv) en MeOH seco, en esta ocasión a temperatura ambiente, condujo limpiamente al  $\beta$ -aminoéster correspondiente **55** con un 87% de rendimiento y sin erosión de la pureza enantiomérica (86% ee). Este producto **55** también se encontraba descrito en la bibliografía,<sup>160</sup> por lo que la reacción de desprotección sirvió igualmente como correlación estructural.



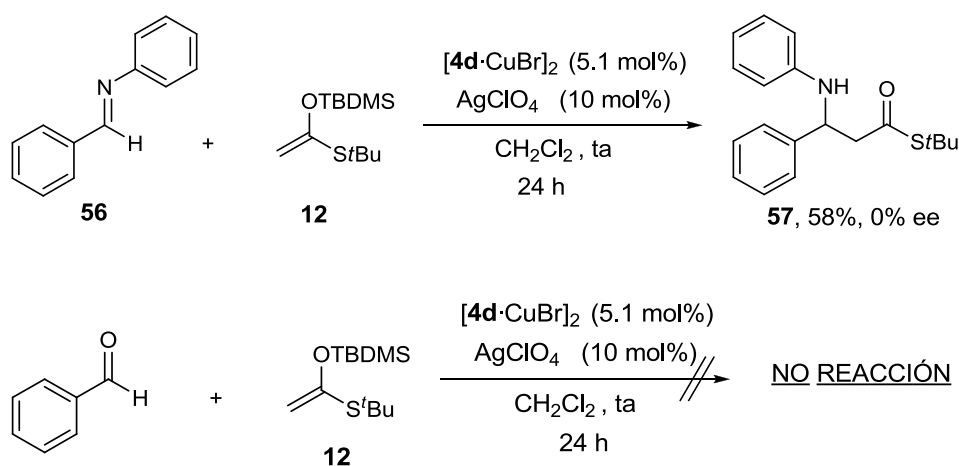
Esquema 2.38

160. Xue, S.; Yu, S.; Deng, Y.; Wulff, W. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2271.

## 2.7 PROPUESTA MECANÍSTICA

Con objetivo de aportar alguna luz sobre el curso mecanístico y el origen de la inducción asimétrica de esta reacción tipo Mannich, decidimos llevar a cabo una serie de estudios teóricos.<sup>161</sup> Concretamente nos propusimos analizar los posibles modos de coordinación del complejo de cobre(I) con las *N*-sulfonil iminas utilizadas.

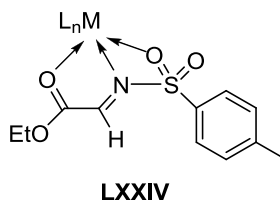
En primer lugar confirmamos que la presencia del grupo *N*-sulfonilo era determinante para la obtención de elevadas enantioselectividades. Así, cuando se llevó a cabo la reacción de la *N*-fenil imina del benzaldehído (**56**) con el acetal de tiocetena **12** en presencia del catalizador óptimo  $[4d \cdot CuBr]_2$  (5.1 mol%)/ $AgClO_4$  (10 mol%) en las condiciones previamente puestas a punto se obtuvo el correspondiente aducto Mannich **57** con rendimiento moderado (64% conversión, 58% rendimiento), pero en forma racémica (Esquema 2.39). Por otra parte, no se observó reacción alguna al utilizar benzaldehído como potencial electrófilo en las condiciones optimizadas de reacción. Estos resultados indica que la *N*-sulfonil imina juega un papel clave en la reactividad y enantioselectividad del proceso.



El grupo de Jørgensen, para explicar el diferente comportamiento estereoquímico de iminas del glioxalato de etilo con grupos *N*-tosilo en la reacción

161. Los cálculos teóricos que se recogen en esta memoria han sido realizados en nuestro grupo de investigación por la Dra. Inés Alonso.

de aza Diels-Alder catalizada por  $\text{Cu}^{\text{I}}$  con el dieno de Danishefsky,<sup>162</sup> había sugerido que en esta sulfonyl imina debería existir coordinación del átomo de cobre con un oxígeno sulfonyl (además de la coordinación con el nitrógeno imínico y el oxígeno carbonílico del glioxalato, complejo LXXIV, Figura 2.14). Por otra parte, complejos de cobre(II) en los que un oxígeno sulfonyl se encuentra coordinado al metal sí son conocidos, habiéndose estudiado por difracción de rayos X en algunos casos.<sup>163</sup>

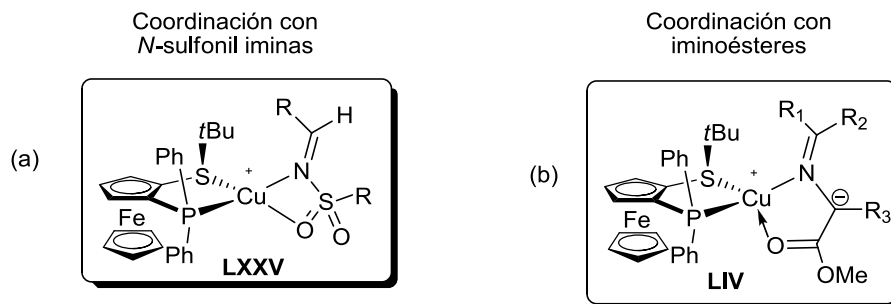


**Figura 2.14.** Modo de coordinación propuesto para la tosil imina del glioxalato de etilo

Teniendo en cuenta además que en nuestro caso la presencia de un grupo sulfonyl unido al nitrógeno imínico resulta esencial para la obtención de elevada reactividad e inducción asimétrica, resultando ésta nula cuando dicho grupo es reemplazado por un resto arilo, no es descabellado postular una coordinación bidentada N,O del átomo de cobre a la *N*-sulfonyl imina [complejo LXXV, Figura 2.15, (a)].

162. Concretamente, la reacción de la *N*-tosil imina con el dieno de Danishefsky conduce a la 2,3-dihidropiridona de configuración (*S*), mientras que la *N*-(*p*-metoxi)fenil imina da lugar al enantiómero (*R*).

163. Para un ejemplo del estudio en estado sólido de complejos de cobre(II)-ligandos *N*-(2-piridil)sulfonamidas donde participa en la coordinación al metal un oxígeno del grupo sulfonyl, véase: Beloso, I.; Borrás, J.; Castro, J.; García-Vázquez, J. A.; Pérez-Lourido, P.; Romero, J.; Sousa, A. *Eur. J. Inor. Chem.* **2004**, 635.



**Figura 2.15:** Complejos propuestos para la coordinación N,O a la especie Fesulphos-Cu<sup>+</sup>

Por otra parte, en otra de las reacciones enantioselectivas más estudiadas en nuestro grupo investigador,<sup>107-109,111,112</sup> la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino derivados de iminoésteres, aislamos el complejo Fesulphos-Cu-iminoéster LIV y determinamos su coordinación bidentada N,O por RMN y cálculos teóricos [Figura 2.16, (b)]. Este complejo LIV es estructuralmente referible al complejo propuesto LXXV.

Para establecer cuál de los posibles modos de coordinación N,O en el complejo LXXV era más favorable (Tabla 2.5) se han llevado a cabo estudios teóricos considerando el complejo de cobre(I) del ligando Fesulphos que porta la agrupación difenilfosfino (**4a**) y la *N*-mesil imina del acetaldehído como modelo simplificado.<sup>161</sup>

107. Cabrera, S.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

108. Hernández, J.; Gómez-Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 393.

109. López-Pérez, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084.

111. Cabrera, S.; Gómez-Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Cossío, F. P. Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.

112. Martín-Matute, B.; Pereira, S. I.; Peña-Cabrera, E.; Adrio, J.; Silva, A. M. S.; Carretero, J. C. *Adv. Synt. Catal.* **2007**, *349*, 1714.

160. Los cálculos teóricos que se recogen en esta memoria han sido realizados en nuestro grupo de investigación por la Dra. Inés Alonso.

Los complejos de cobre(I)-*N*-sulfonil imina LXXV y LXXVI han sido completamente optimizados por métodos DFT(B3LYP)<sup>165</sup> utilizando el paquete de programas Gaussian98.<sup>166</sup> La base LANL2DZ<sup>167</sup> se utilizó para los átomos metálicos de Cu y Fe; la misma base aumentada con una única función de polarización (LANL2DZ\*)<sup>168</sup> para los átomos de P y S; para los átomos de O,N y C imínico se empleó la base 6-31G\*<sup>169</sup> y 6-31G<sup>169a,b</sup> para los átomos directamente unidos al P, S y C imínico. Para el resto de carbonos e hidrógenos se utilizó la base STO-3G.<sup>170</sup> Con este conjunto de bases: [B3LYP/LANL2DZ (Cu, Fe), LANL2DZ\* (P, S), 6-31G\* (O, N, C=N), 6-31G (C-X), STO-3G (C, H)] se consiguió un modelo para los complejos optimizados LXXV y LXXVI bastante cercano al observado por rayos X para el complejo de cobre [4a·CuCl]<sub>2</sub> en cuanto a las longitudes de enlace y ángulos en torno al metal.

---

165. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785. b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372.

166. *Gaussian98*, Revision A.11.2, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A. Jr.; Stratmann, R. E.; Burat, J. C.; Dapprich, S.; Millan, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Peterson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Rega, N.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaroni, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Jonson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andrés, J. L.; González, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Pittsburg PA, 2001.

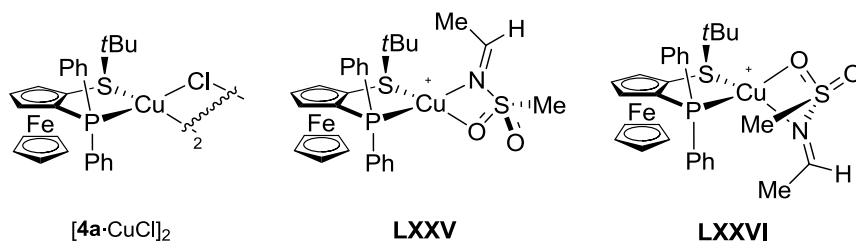
167. Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 270.

168. Höllwarh, A.; Böhne, S.; Dapprich, S.; Ehlers, A. W.; Gobbi, A.; Jonas, V.; Köhler, K. F.; Stegmenn, R.; Veldkamp, A.; Frenking, G.; *Chem. Phys. Lett.* **1993**, 208, 237.

169. a) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, 54, 724. b) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A.; *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257. c) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta.* **1973**, 28, 213.

170. a) Collins, J. B.; Schleyer, P.; R.; Binkl, J. S.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1976**, 64, 5142. b) Hehre, W. J.; Stewart, R. F.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1969**, 51, 2657.

**Tabla 2.5:** Distancias de enlace experimentales del complejo  $[4a \cdot CuCl]_2$  y teóricos de los complejos hipotéticos LXXV y LXXVI



Complejo*	Cu-P	Cu-S	Cu-N	Cu-O	Cu-C[tBu]	Cu-C[Ph <sup>1</sup> ]	Cu-C[Ph <sup>1</sup> ]
$[4a \cdot CuCl]_2$	2.208	2.578	--	--	1.859	1.827	1.819
LXXV	2.291	2.502	2.028	2.985	1.912	1.843	1.834
LXXVI	2.288	2.511	2.969	2.969	1.918	1.841	1.836

\*Distancia en Å

La distancia Cu-N obtenida por cálculos teóricos (2.027-2.028 Å) es similar a la observada en complejos cristalinos relacionados<sup>163</sup> (1.974-2.039 Å), mientras que la distancia Cu-O está en el límite de la suma de los radios de van der Waals<sup>171</sup> (2.985 Å en LXXV y 2.969 Å en LXXVI).<sup>172</sup> Las frecuencias para caracterizar los puntos estacionarios y determinar las correcciones ZPE se calcularon empleando el mismo nivel de teoría y base. La diferencia de energía entre estos dos complejos LXXV y LXXVI, que son los mínimos de energía, es muy pequeña ( $\Delta E + ZPE = 0.8 \text{ Kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ). Sin embargo, la estructura de estos complejos sugiere que su reactividad podría ser notablemente distinta por razones estéricas. Así, como puede observarse en la Figura 2.16, en LXXVI existirían interacciones estéricas entre los grupos arilo en la

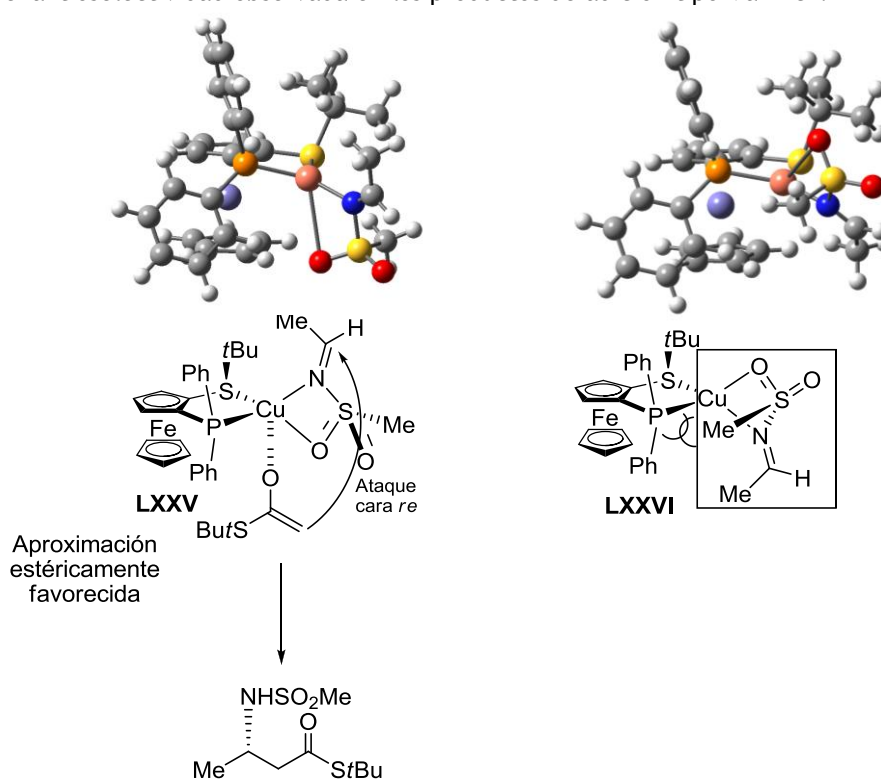
162. Para un ejemplo del estudio en estado sólido de complejos de cobre(II)-ligandos *N*-(2-piridil)sulfonamidas donde participa en la coordinación al metal un oxígeno del grupo sulfonilo, véase: Beloso, I.; Borrás, J.; Castro, J.; García-Vázquez, J. A.; Pérez-Lourido, P.; Romero, J.; Sousa, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 635.

171. Distancias de van der Waals habituales: Cu (1.40 Å), O (1.52 Å) y N (1.55 Å), véase: Boni, A. J. *Phys. Chem.* **1964**, 68, 441.

172. Todos los intentos de optimizar los complejos con la conformación *anti* de la imina (ángulo diedro C-N-S-C= 180°) resultaron infructuosos, obteniéndose los complejos LXXV y LXXVI en los que la imina aparece dicoordinada (C-N-S-C= -110.8° y -107.9°, respectivamente), tal y como se indica en la Figura 2.16.

fosfina (Ph en el modelo) y el resto en el grupo sulfonilo (Me para este caso modelizado). Además, en este complejo los sustituyentes *terc*-butilo en el átomo de azufre y metilo en el grupo sulfonilo están orientados hacia lados opuestos del plano de la imina, dificultando el acceso del éter de enol sililado a ambas caras de la imina electrófila.

Por el contrario, el complejo LXXV no sólo no presentaría dichas interacciones estéricas con el sustituyente del azufre, sino que sería capaz de bloquear más eficazmente una de las caras de la imina, ya que orienta hacia el mismo lado del plano imínico el resto  $S^tBu$  y el sustituyente del grupo sulfonilo. De este modo, la aproximación del éter de enol sililado al complejo LXXV por su cara menos impedida (cara *re*) podría explicar la configuración absoluta y la enantioselectividad observada en los productos de adición tipo Mannich.



**Figura 2.16.** Propuesta mecanística para la reacción Mannich enantioselectiva catalizada por complejos Fesulphos-Cu<sup>+</sup>

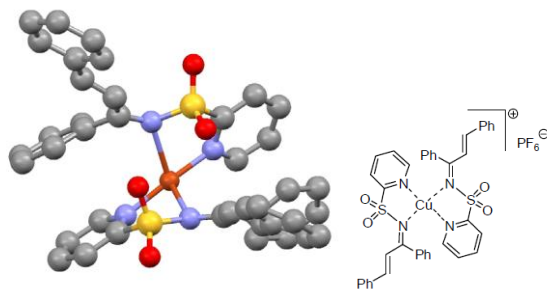
Este modelo explicaría igualmente la baja enantioselectividad obtenida en la reacción Mannich al utilizar 2-piridilsulfoniliminas (39% ee) en lugar de 2-tienilsulfoniliminas (Tabla 2.1, 90% ee), ya que en el primer caso la presencia del átomo de nitrógeno piridínico, fuertemente coordinante del átomo de cobre,<sup>173</sup> potenciaría la formación de complejos bidentados tipo N,N en lugar complejos de coordinación N,O LXXV altamente discriminantes.

## 2.8- CONCLUSIONES

Se ha desarrollado la primera variante catalítica asimétrica de la reacción de Mannich entre enolatos sililados y *N*-sulfonil iminas que conduce a derivados  $\beta$ -amino carbonílicos con buenos rendimientos y elevado enantiocontrol (típicamente 82-91% ee). Las claves del éxito de esta nueva metodología residen en la presencia de un grupo 2-tienilsulfonilo sobre el nitrógeno imínico y el empleo de un catalizador basado en especies catiónicas de complejos de Cu<sup>I</sup> de ligandos Fesulphos, generados “in situ”. Concretamente, la especie con la fosfina voluminosa de bis( $\alpha$ -naftilo) [**4d**·CuBr]<sub>2</sub> (5.1 mol%), en combinación con AgClO<sub>4</sub> (10 mol%), proporcionó los niveles más altos de reactividad y enantioselectividad.

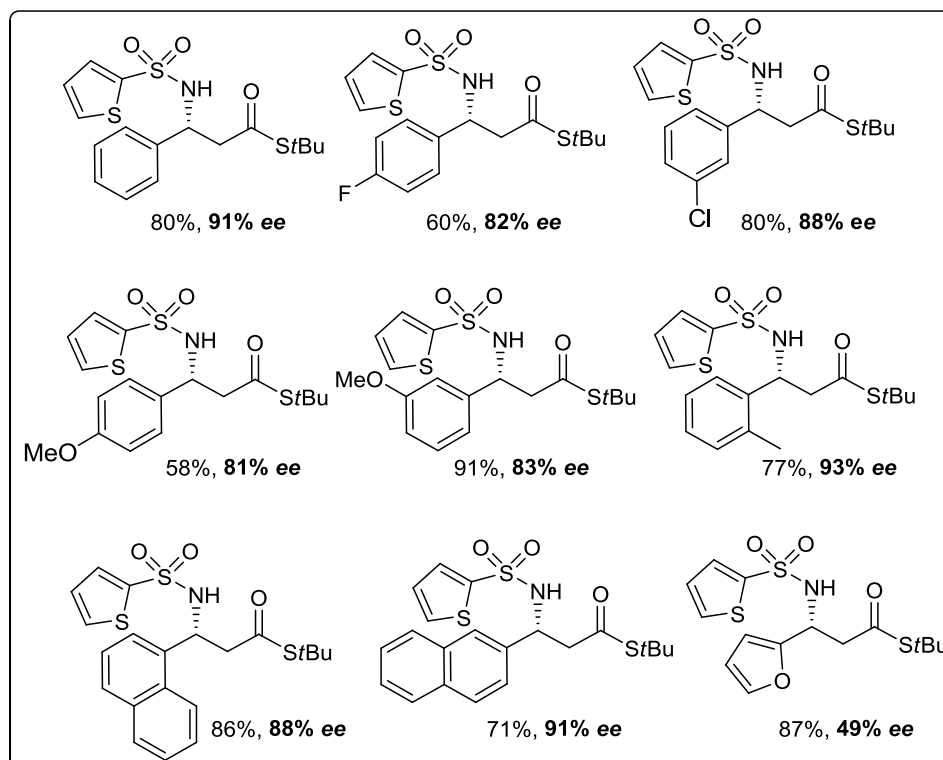
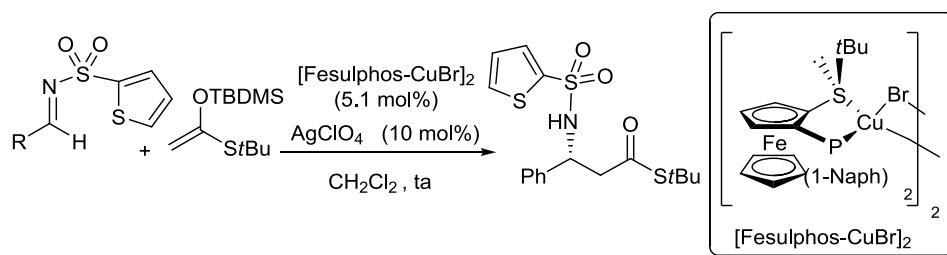
1) Uno de los aspectos más destacables de la reacción es su amplio alcance estructural, tanto en cuanto a la naturaleza del sustrato imínico como en cuanto a la sustitución en el enolato sililado. Así, como se muestra en el Esquema 2.40, este

173. En nuestro grupo investigador se ha demostrado el carácter fuertemente coordinante de las 2-piridil sulfonil iminas mediante el aislamiento y posterior caracterización mediante difracción de rayos-x del complejo de Cu(I) del 1-azadieno portador de una unidad 2-piridil sulfonilo.





sistema catalítico tolera una gran variedad de *N*-(2-tienil)sulfonil iminas aromáticas y heteroarómicas con diferente patrón de sustitución (*orto*-, *meta*-, y *para*-) y naturaleza electrónica (sustituyentes dadores y atractores de electrones).



Esquema 2.40

2) Otros sustratos más desafiantes como las iminas  $\alpha,\beta$ -insaturadas también resultaron compatibles, si bien con un grado de eficacia ligeramente inferior (Figura 2.17).

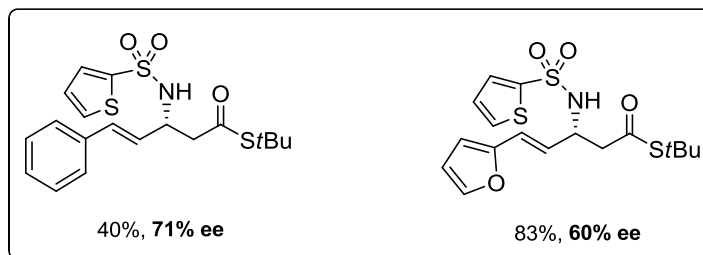


Figura 2.17

Especialmente destacable son los buenos resultados obtenidos con la imina alifática enolizable derivada del ciclohexano carboxaldehído (Figura 2.18).

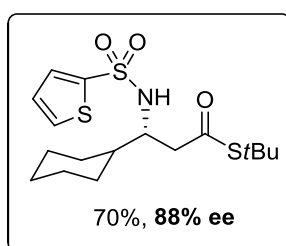


Figura 2.18

3) La generalidad estructural en cuanto al nucleófilo es bastante amplia: El sistema catalítico es también altamente eficaz cuando se emplearon como pronucleófilos enolatos sililados, derivados de ésteres y cetonas, tolerando la sustitución de un grupo *gem*-dimetilo en la posición  $\alpha$  (Figura 2.19).

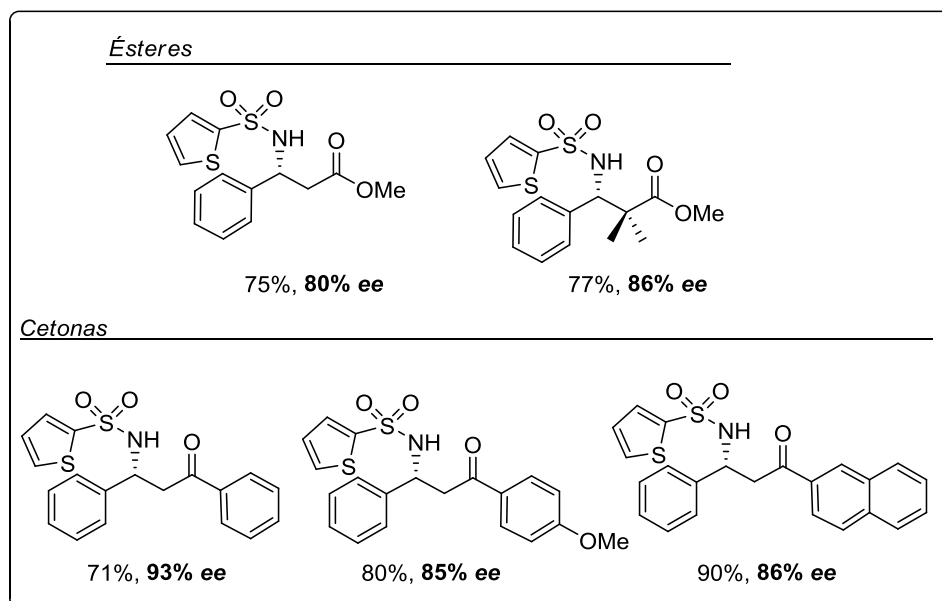


Figura 2.19

4) A diferencia de el grupo tosilo, la fácil desprotección del grupo 2-tienilsulfonilo en condiciones suaves de reacción (Mg, MeOH) permitió la obtención de las aminas libres con elevados rendimientos. Este método de desprotección es compatible con la presencia de grupos éster o tioéster en la molécula, si bien en este último caso se produce simultáneamente la desprotección del grupo sulfonamido y la metanólisis del tioéster (Figura 2.20). La obtención de los productos conocidos (+)-**54** y (+)-**56** permitió confirmar configuración absoluta de los productos Mannich, previamente establecida mediante difracción de rayos X del compuesto (+)-**37**.

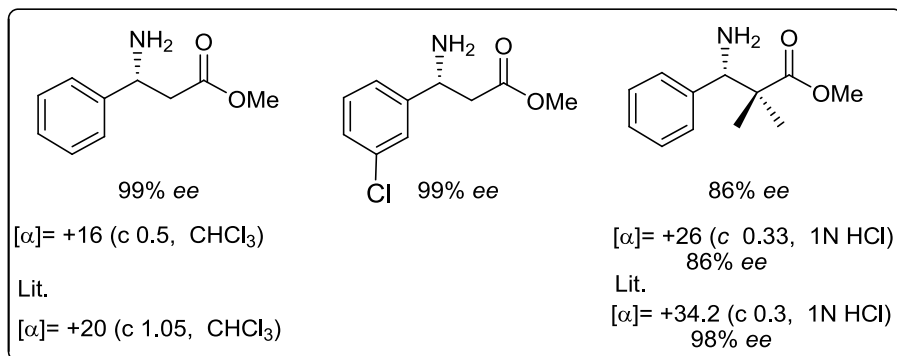
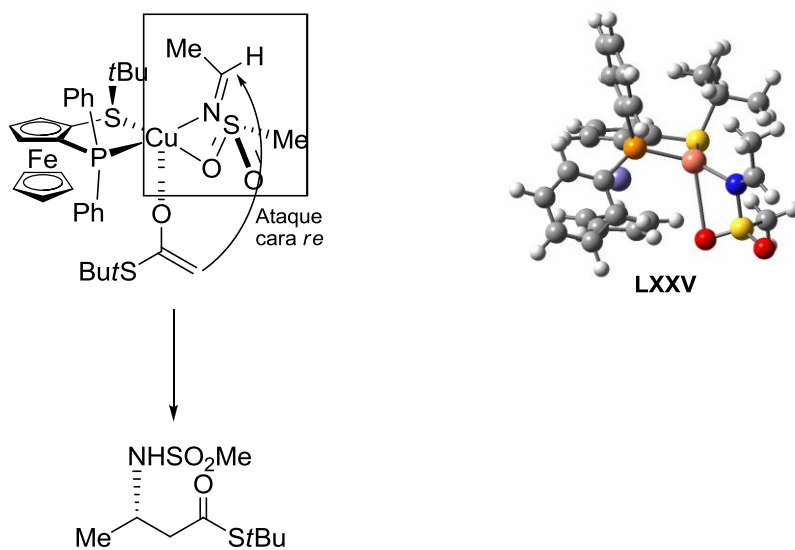


Figura 2.20

5) Diversos experimentos y estudios teóricos de DFT apuntan a la formación de complejos intermedios Fesulphos-Cu-sulfonil imina con coordinación N,O como especies responsables del elevado enantiocontrol observado. Concretamente, el ataque del enolato sililado **12** por la cara menos impedida del complejo optimizado LXXV justificaría la configuración de los compuestos β-aminocarbonílicos obtenidos (Esquema 2.41).



Esquema 2.41

**CAPÍTULO 3:**  
**Reacción de Mannich Viníloga catalítica**  
**asimétrica de *N*-sulfonil iminas**

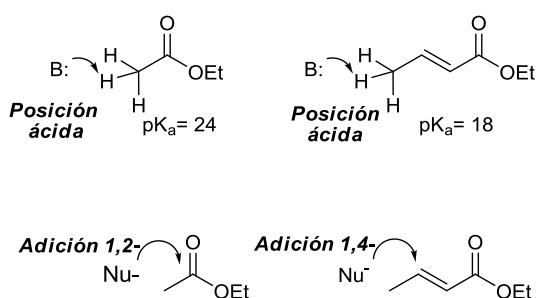
,



### 3.- REACCIÓN DE MANNICH VINÍLOGA CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE N-SULFONIL IMINAS

#### 3.1. INTRODUCCIÓN: CONCEPTO DE VINILOGÍA Y REACTIVIDAD DE SISTEMAS DIENOLATO

En 1935 Reynold. C. Fuson formuló el principio de la vinilología para explicar la reactividad “anómala” de algunos compuestos insaturados: “ *En una molécula que contiene un sistema de dobles enlaces conjugados, la influencia electrónica de un grupo funcional puede a veces transmitirse a lo largo del sistema  $\pi$ -conjugado y aparecer en un punto remoto de la cadena*”.<sup>174</sup> Este concepto permite racionalizar la extensión del carácter nucleófilo o electrófilo de un grupo funcional a través de grupos alqueno. Por ejemplo, el grupo metilo del crotonato de etilo ( $pK_a = 18$ )<sup>175</sup> se comporta en cierto modo como si estuviera directamente unido al grupo éster, es decir, como el grupo metilo del acetato de etilo ( $pK_a = 24$ ). Otro ejemplo que ilustra este concepto es la reactividad como aceptores de Michael de cetonas o ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, en los que el carbono de la posición C-4 “usurpa” el carácter electrófilo al propio carbono carbonílico (Figura 3.1).



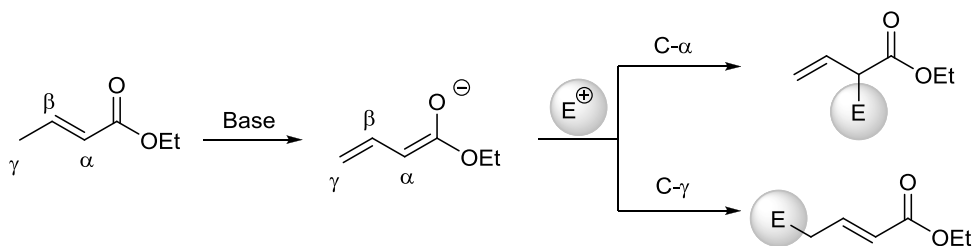
Reynold C. Fuson

Figura 3.1

174. Fuson R. C. *Chem. Rev.* **1935**, 16:11

175. Medido experimentalmente en DMSO

De acuerdo con este principio, un sustrato carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado  $\gamma$ -enolizable puede convertirse en un dienolato extendido y reaccionar posteriormente como nucleófilo en reacciones de adición (Esquema 3.1). Sin embargo, el desarrollo de metodologías con utilidad práctica basadas en el empleo de este tipo de nucleófilos vinílicos en la reacción aldólica o la reacción de Mannich ha pasado históricamente por encontrar una solución al problema del control de la selectividad (en C- $\alpha$  o C- $\gamma$ ) en la adición.



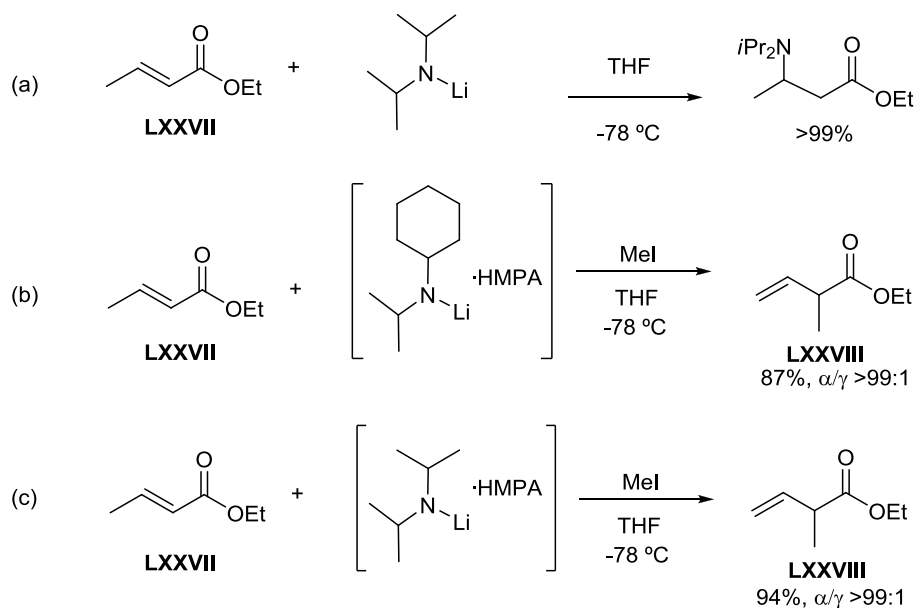
Esquema 3.1

Los primeros estudios relativos al empleo de metalodienolatos demostraron que no era posible la desprotonación directa del crotonato de etilo (LXXVII) con amiduros de litio como la LDA, debido a la reacción competitiva de adición conjugada de la base [Esquema 3.2, (a)].<sup>176</sup> En 1972, Rathke y Sullivan<sup>177</sup> describieron la primera enolización del mismo éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (LXXVII) mediante la combinación de un amiduro muy voluminoso (LICA) y HMPA [Esquema 3.2, (b)]. La reacción de dicho enolato con MeI proporcionó el producto desconjugado (adición en C- $\alpha$ ) (LXXVIII) con buen rendimiento y elevada selectividad. Poco después, Schlessinger y col.<sup>176</sup> describieron que una mezcla equimolar de LDA y HMPA se comporta como una base no nucleófila capaz de enolizar una variedad de ésteres insaturados. La reacción con electrófilos alquilantes bajo estas condiciones condujo a los productos de  $\alpha$ -alquilación con buenos rendimientos [Esquema 3.2, (c)].

176. Herrmann, J. L.; Kieczkowski, G. R.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 2433.

177. M.W. Rathke, D. Sullivan, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 4249.



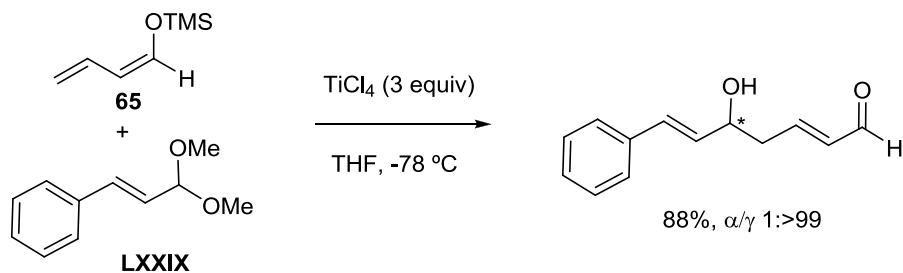


Esquema 3.2

La elevada selectividad  $\alpha$  observada en estas primeras alquilaciones ilustra una importante característica de la química de dienolatos: la transmisión viníloga de los efectos electrónicos no garantiza que la reacción en la posición remota (C- $\gamma$ ) esté favorecida o incluso que pueda observarse.

La  $\gamma$ -selectividad se ha logrado eficazmente en reacciones de tipo aldólica-Mukaiyama mediante el uso de equivalentes de dienolatos latentes. Mukaiyama e Ishida<sup>178</sup> fueron los primeros en demostrar este tipo de  $\gamma$ -selectividad en la alquilación viníloga del dienolato sililado (**65**) con el acetal dimetílico LXXIX, en presencia de  $\text{TiCl}_4$  (3 equiv) como promotor (Esquema 3.3).

178. Mukaiyama, T.; Ishida, A. *Chem. Lett.* **1975**, 319.



Esquema 3.3

Desde la publicación de este trabajo pionero, la reacción aldólica de una gran variedad de estructuras de dienolato con aldehídos se ha logrado con elevadas regioselectividades a favor de la adición  $\gamma$ .<sup>179</sup>

La diferente regioselectividad entre metalodienolatos y dienolatos sililados puede entenderse considerando la naturaleza electrónica de ambos reactivos. Tanto los metalodienolatos como sus congéneres sililados son especies muy ricas en electrones por lo que sus reacciones están gobernadas por interacciones electrostáticas, es decir, por la densidad electrónica total sobre cada átomo.<sup>180</sup> Mientras que los coeficientes HOMO y las cargas parciales sobre los átomos constituyentes han sido históricamente los valores a tener en cuenta para predecir

179. Para revisiones sobre reacciones aldólicas vinílogas catalíticas asimétricas, véase: a) Brodmann, T.; Lorenz, M.; Schaeckel, R.; Simsek, S.; Kalesse, M. *Synlett* **2009**, 174. b) Hosokawa, S.; Kunjak, T. *Mini-Reviews in Org. Chem.* **2008**, 5, 1. c) Frings, M.; Atodiresei, I.; Wang, Y.; Runsink, J.; Raabe, G.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4577. d) Ube, H.; Shimada, N.; Terada, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1858. e) Curti, C.; Sartori, A.; Battistini, L.; Rassu, G.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3428. f) Villano, R.; Acocella, M. R.; Massa, A.; Palombi, L.; Scettri, A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5571. g) Fang, L.; Xue, H.; Yang, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4645. h) Denmark, S. E.; Heemstra, J. R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5668. i) Boucard, V.; Broustal, G.; Campagne, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 225. j) Bazán-Tejeda, B.; Bluet, G.; Broustal, G.; Campagne, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8358. k) Denmark, S. E.; Heemstra, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1039. l) Rémy, P.; Langner, M.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1209. m) Denmark, S. E.; Heemstra, J. R.; Beutner, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4682. n) Moreaux, X.; Bazán-Tejeda, B.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7288. ñ) Denmark, S. E.; Beutner, G. L.; Wynn, T.; Eastgate, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3773. o) Heumann, L. V.; Keck, G. E. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4275.

180. Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley-Interscience, New York, 1996, p. 45.

la regioselectividad, la densidad electrónica de orbitales frontera, recomendada por Fukui y col.,<sup>181</sup> representa una medida más significativa y más precisa computacionalmente. La densidad electrónica de orbitales frontera puede calcularse tanto para ataque con electrófilos (susceptibilidad electrófila) como con nucleófilos (susceptibilidad nucleófila). La Figura 3.2 muestra los coeficientes del orbital HOMO y susceptibilidad electrófila del enolato de litio del crotonato de metilo [(E)-LXXX], el correspondiente acetal de cetena trimetilsililado [(E)-LXXXI] y el enolato trimetilsililado de la metil 2-propenilcetona [(E)-LXXXII].<sup>182</sup> En el enolato de litio (E)-LXXX, el coeficiente HOMO y la susceptibilidad electrófila son mayores en C-2 que en C-4, lo que justifica la preferencia de este tipo de nucleófilos para proporcionar los productos de adición en C- $\alpha$ . En cambio, los pronucleófilos sililados (E)- LXXXI y (E)- LXXXII muestran coeficientes HOMO y susceptibilidad electrófila superiores en C-4 que en C-2, lo que favorece la selectividad y asociada a estas especies. La menor diferencia entre los valores en C-2 y C-4 en (E)- LXXXI en comparación con (E)- LXXXII sugiere que la regioselectividad en dienolatos sililados de cetonas puede ser inferior a la mostrada por acetales de cetena sililados.

Por otra parte, los efectos estéricos no deben subestimarse a la hora de racionalizar el regiocontrol. En (E)- LXXXI y (E)- LXXXII, C-2 está más congestionado estéricamente debido a su proximidad al grupo sililado y al resto alquílico del éster. De este modo, la aproximación del electrófilo a la posición estéricamente más accesible C-4 estará favorecida si dicho átomo de carbono no está sustituido con grupos igualmente voluminosos. Por tanto, se hace necesario considerar tanto las susceptibilidades electrófilas como el entorno estérico alrededor de las posiciones

---

181. Fukui, K.; Yonezawa, T.; Nagata, C.; Shingu, H. J. *Chem. Phys.* **1954**, 22, 1433.

182. Las conformaciones en el estado de más baja energía de los dienolatos y dienolatos sililados se calcularon usando la versión PC GAMESS de GAMESS (US) QC package al nivel STO-3G(p,d)\*\*. El dato de coeficiente del orbital HUMO (C.O) y el de la susceptibilidad electrófila (E.S.) se calcularon a partir de estas estructuras usando la teoría de funciones de densidad (DFT) al nivel B88-LYP con el programa CAChe. a) Granovsky, A. A. <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>; b) Schmidt, M.W.; Baldridge, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. J. S.; Koseki, N.; Matsunaga, K. A.; Nguyen, S.; Su, T.; Windus, L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A.; *J. Comput. Chem.* **1993**, 14, 1347; c) CAChe WorkSystem Pro, Version 6.1.10, 2004, CAChe Group, Fujitsu America, Inc., Beaverton, OR.

reactivas C-2 y C-4 para poder racionalizar la  $\alpha$ - o  $\gamma$ -selectividad de los productos de adición.

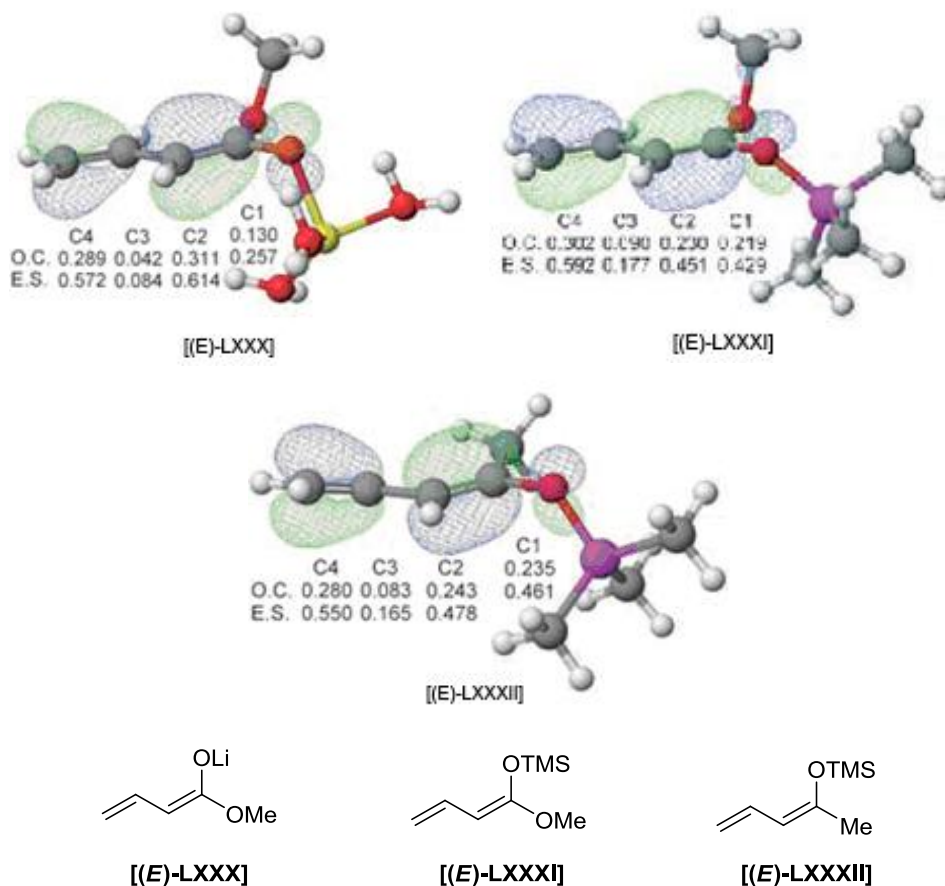


Figura 3.2

La  $\gamma$ -selectividad inherente a los dienolatos sililados en reacciones de tipo aldólica-Mukaiyama ha proporcionado una plataforma ideal para el desarrollo de un buen número de variantes catalíticas asimétricas.

A pesar de haber concentrado una enorme atención por parte de un gran número de equipos investigadores, la reacción de Mannich viníloga entre equivalentes de dienolato e iminas ha experimentado un grado de desarrollo inferior al de la correspondiente reacción aldólica viníloga. Sin embargo la

agrupación estructural resultante:  $\delta$ -amino carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado se encuentra presente en un gran número de productos naturales y constituye un sintón muy valioso en síntesis de alcaloides<sup>183</sup> y otros productos naturales nitrogenados.

*En claro contraste con la reacción aldólica viníloga,<sup>179</sup> el desarrollo de variantes catalíticas asimétricas de la reacción de Mannich viníloga era virtualmente inexistente cuando nuestro grupo decidió abordar este importante reto.* A continuación se recogen los escasos precedentes bibliográficos, la mayoría de los cuales han aparecido con posterioridad a la publicación de nuestros resultados, o en la fase de escritura del manuscrito correspondiente (una vez completado el grueso del trabajo experimental).

### 3.2.- PRECEDENTES DE LA REACCIÓN DE MANNICH VINÍLOGA CATALÍTICA ASIMÉTRICA

Cuando comenzamos nuestra andadura en el estudio de esta reacción tan sólo existía un precedente bibliográfico en esta área. Concretamente, el grupo de Martin<sup>184</sup> describió en 1999 la reacción entre aldiminas derivadas del 2-aminofenol y 2-(trisisopropil)sililoxifurano en presencia de  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4/\text{Binol}$  (**I**) (20 mol%) como

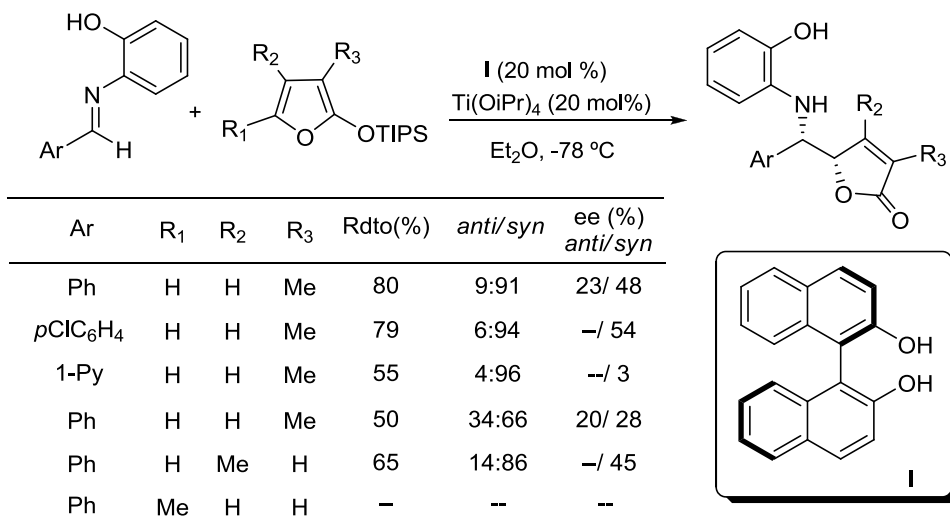
---

183. Para una referencia sobre aplicaciones de la reacción Mannich viníloga en síntesis de alcaloides, véase: Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 895.

178. Para revisiones sobre reacciones aldólicas vinílogas catalíticas asimétricas, véase: a) Brodmann, T.; Lorenz, M.; Schaeckel, R.; Simsek, S.; Kalesse, M. *Synlett* **2009**, 174. b) Hosokawa, S.; Kunjak, T. *Mini-Reviews in Org. Chem.* **2008**, *5*, 1. c) Frings, M.; Atodiresei, I.; Wang, Y.; Runsink, J.; Raabe, G.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4577. d) Ube, H.; Shimada, N.; Terada, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1858. e) Curti, C.; Sartori, A.; Battistini, L.; Rassu, G.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3428. f) Villano, R.; Acocella, M. R.; Massa, A.; Palombi, L.; Scettri, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5571. g) Fang, L.; Xue, H.; Yang, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4645. j) Denmark, S. E.; Heemstra, J. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5668. h) Boucard, V.; Broustal, G.; Campagne, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 225. i) Bazán-Tejeda, B.; Bluet, G.; Broustal, G.; Campagne, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8358. j) Denmark, S. E.; Heemstra, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1039. k) Rémy, P.; Langner, M.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1209. l) Denmark, S. E.; Heemstra, J. R.; Beutner, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682. m) Moreaux, X.; Bazán-Tejeda, B.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7288. n) Denmark, S. E.; Beutner, G. L.; Wynn, T.; Eastgate, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3773. ñ) Heumann, L. V.; Keck, G. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4275.

184. Martin, S. F.; López, O. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8949.

ácido de Lewis quiral (Esquema 3.4). Las correspondientes butenolidas aminoalquiladas se obtuvieron con buenos rendimientos y diastereoselectividades *sin* de moderadas a buenas (ed= 40-92%), pero con niveles muy modestos de enantiocontrol (28-54% ee).



Esquema 3.4

En los últimos años, y coincidiendo en el tiempo con nuestro propio trabajo en este tema, otros grupos han puesto igualmente esta reacción en el punto de mira de su investigación, lo que se ha traducido en un importante avance.<sup>185</sup>

Puede decirse que actualmente existen tres versiones de la reacción de Mannich viníloga catalítica asimétrica, en función del tipo de sustrato pronucleófilo empleado:

185. Para revisiones generales sobre la reacción tipo Mannich viníloga, véase: a) Kalesse, M. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *244*, 43. b) Soriente, A.; De Rosa, M., Villano, R.; Scettri, A. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 993. c) Bur, S. K.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221. d) Martin, S. F. *J. Hetrocyclic Chem.* **1994**, *31*, 679.

- (a)- 2-sililoxifuranos
- (b)-  $\alpha,\alpha$ -dicianoalquenos
- (c)- dienolatos sililados acíclicos

### 3.2.1 Reacción con 2-sililoxifuranos

Uno de los principales desafíos de la reacción de Mannich viníloga catalítica asimétrica reside en combinar simultáneamente una elevada regioselectividad en C- $\gamma$  y una elevada enantioselectividad en la formación de los centros estereogénicos. Una estrategia para soslayar esta dificultad consiste en el empleo de sustratos “especiales”, como los derivados de 2-sililoxifurano, en los que la adición en C- $\gamma$  está electrónicamente mucho más favorecida que la reacción en C- $\alpha$  dado el carácter aromático de este heterociclo.<sup>186</sup> No es de extrañar, por tanto, que este tipo de sustratos hayan sido, con diferencia, los más escrutados para el desarrollo de variantes catalíticas asimétricas de la reacción de Mannich viníloga. Este esfuerzo investigador ha hecho que los modestos resultados pioneros obtenidos por el grupo de Martin hayan sido mejorados hasta niveles excelentes.

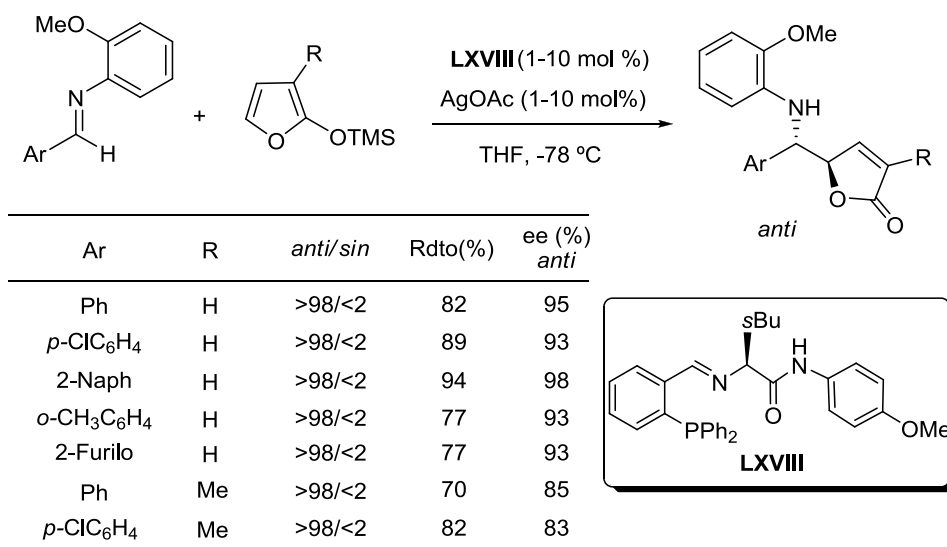
En 2006, el grupo de Hoveyda y Snapper publicó el primer procedimiento catalítico altamente enantioselectivo de reacción de Mannich viníloga<sup>187</sup> (Esquema 3.5). La reacción entre 2-trimetilsililoxifuranos y *N*-(*o*-anisidil)iminas de aldehídos aromáticos tiene lugar con excelentes diastereo- (ed>98%) y enantioselectividades (típicamente superiores al 90%) en presencia de una combinación de AgOAc y un ligando quiral P,N con naturaleza de amidoiminofosfina (1-5 mol%). La desprotección de las  $\gamma$ -butenolidas  $\gamma$ -aminoalquil-sustituidas resultantes puede efectuarse de forma eficaz utilizando IBX como reactivo oxidante. Al igual que ocurría en la reacción de Mannich con acetales de cetena (véase Capítulo 2,

---

186. El primer ejemplo descrito sobre el empleo de 2-sililoxifuranos en una reacción de adición catalítica asimétrica fue descrito por Fijadère y col. en 1998, en la reacción aldólica con aldehídos alifáticos, obteniendo completa  $\gamma$ -selectividad, aunque moderado diastereo- y enantiocontrol. Szolosek, M.; Frank, X.; Fijadère, B. Cavé, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5169.

187. Carswell, E.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1.

Esquema 2.10) la coordinación bidentada de la imina al complejo quiral de plata(I) resulta clave para la activación de estos sustratos y para lograr excelentes niveles de estereocontrol.

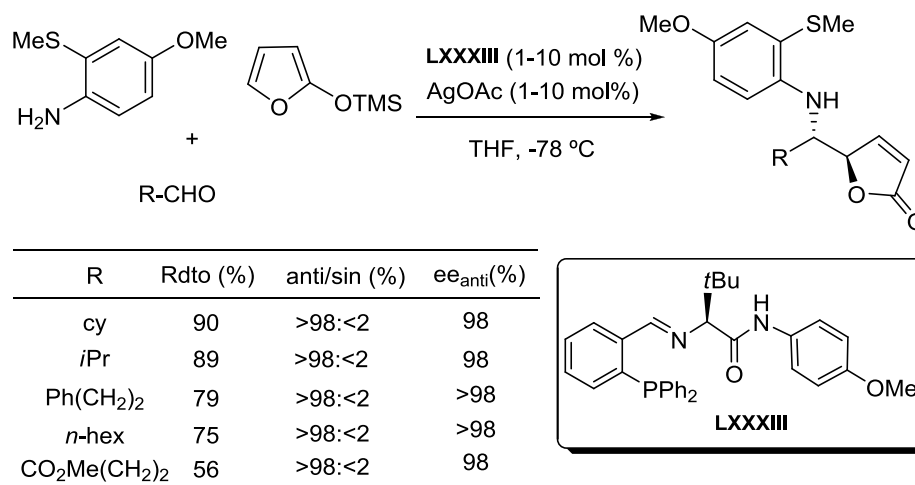


Esquema 3.5

Más recientemente, y con posterioridad a la publicación de nuestros resultados, el mismo grupo investigador ha descrito la extensión de esta metodología a iminas derivadas de aldehídos enolizables, manteniendo los niveles de diastereo- y enantioselectividad.<sup>188</sup> Debido a su gran inestabilidad estas iminas se generan “in situ” a partir de un derivado de anilina con un grupo -SMe coordinante en la posición *orto* y el correspondiente aldehído, en una reacción directa de los 3 componentes (aldehído + anilina + pronucleófilo, Esquema 3.6).

188. Mandai, H.; Mandai, K.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17961.

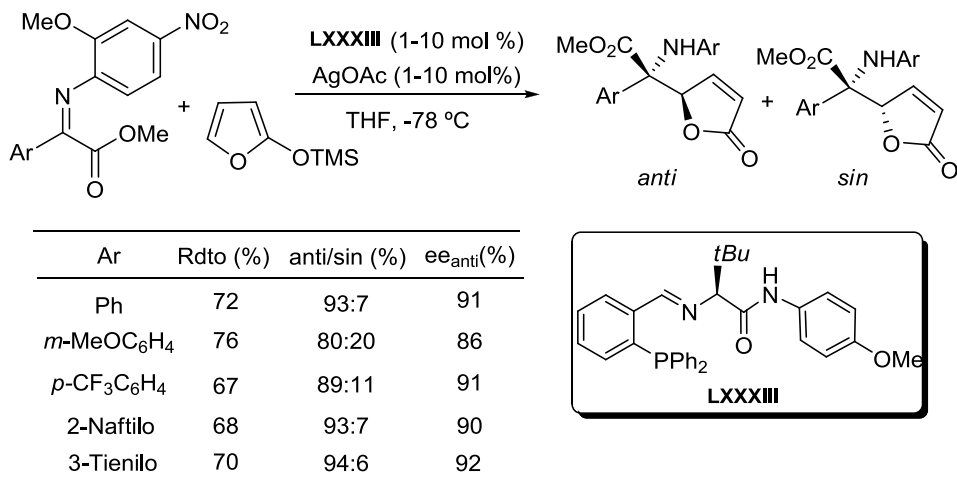




Esquema 3.6

Más impactante ha sido la aplicación de este sistema catalítico al desarrollo de la primera reacción de Mannich viníloga asimétrica a cetiminas, en particular a  $\alpha$ -cetiminioésteres (Esquema 3.7).<sup>189</sup> En este caso los productos de reacción son derivados aminoalquilados de  $\gamma$ -butenolidas portadoras de un centro estereogénico cuaternario con un sustituyente nitrogenado. El empleo de un grupo protector *N*-arilo, también derivado de la *o*-anisidina pero electrónicamente activado con un sustituyente *para*-nitro, resultó crucial para obtener elevados rendimientos en la adición, así como elevadas diastereo- y enantioselectividades. Dicho grupo no interfiere en la coordinación bidentada de la imina al complejo quiral de plata, pero sí contribuye a una superior estereodiferenciación. Además, la presencia del grupo *para*-nitro facilita en gran medida la desprotección de los productos de reacción.

189. Wieland, L.; Vieira, E. M.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 570.

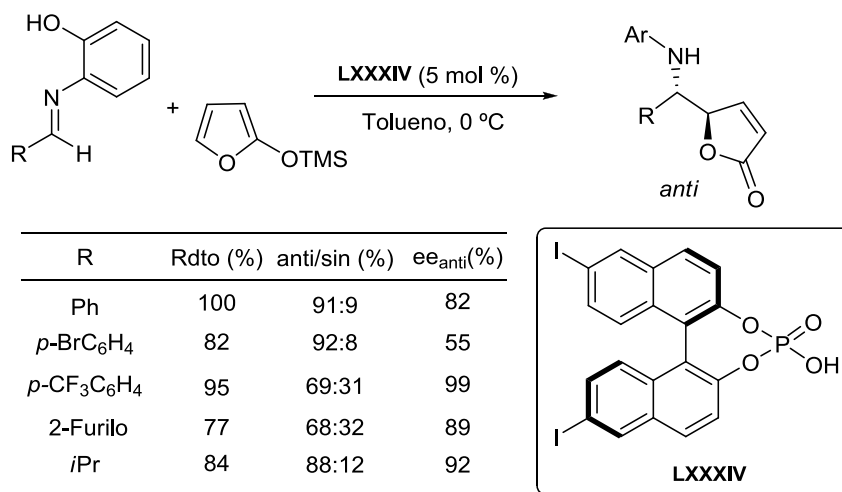


Esquema 3.7

Coincidiendo con la publicación de nuestros resultados en 2008, el grupo de Akiyama describió un método organocatalítico para la adición de tipo Mannich viníloga de 2-trimetilsiloxifurano a iminas (Esquema 3.8).<sup>190</sup> Este grupo ya había demostrado que los ácidos fosfóricos quirales derivados del binol son catalizadores ácidos de Brönsted muy eficaces para la activación electrófila de *N*-(*o*-hidroxifenil) aldiminas.<sup>191</sup> En concreto, el catalizador LXXXIV (5 mol%), con grupos yodo en las posiciones 6 y 6' del sistema de binaftilo, resultó ser altamente eficaz, proporcionando las correspondientes  $\gamma$ -butenolidas con altos rendimientos, buenas diastereoselectividades (*anti/sin*= 95:5) e inducciones asimétricas (82-98% ee).

190. Akiyama, T.; Honma, Y.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *10*, 2319.

191. Para revisiones sobre activación de iminas con ácidos fosfóricos quirales, véase: a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744. b) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999. c) Connon, S. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909.



Esquema 3.8

Los autores proponen que la activación de la imina por el ácido de Brönsted quiral tiene lugar a través de un estado de transición de 9 eslabones en el que se producen enlaces de hidrógeno complementarios entre el grupo fosfórico del catalizador y el sustituyente *orto*-hidroxifenólico del sustrato imínico (Figura 3.3).<sup>192</sup>

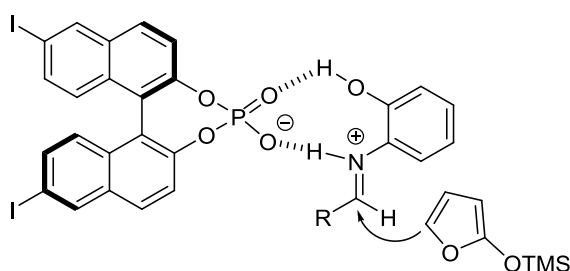


Figura 3.3: Modelo mecanístico propuesto por los autores

192. Para una revisión sobre catálisis asimétrica mediante puentes de hidrógeno, véase: Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.

### 3.2.1 Reacción con $\alpha,\alpha$ -dicianoalquenos

Otro tipo de sustratos especiales empleados en la reacción de Mannich viníloga catalítica asimétrica han sido las  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefinas. Debido a su carácter electrón-deficiente, estos sustratos se comportan inherentemente como electrófilos en reacciones de adición conjugada de tipo Michael.<sup>193</sup> Sin embargo, su potencial como especies nucleófilas vinílogas<sup>194</sup> se describió en el año 2005, en los que los grupos de Jørgensen<sup>195</sup> y Deng y Chen<sup>196</sup> publicaron simultáneamente y de forma independiente este tipo de reactividad en reacciones de aminación alílica y adición conjugada respectivamente (Esquema 3.9).

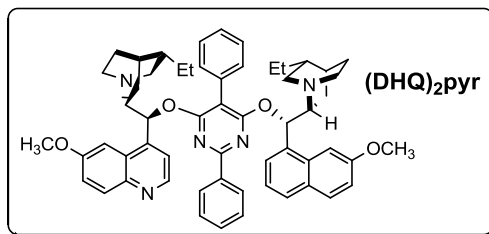
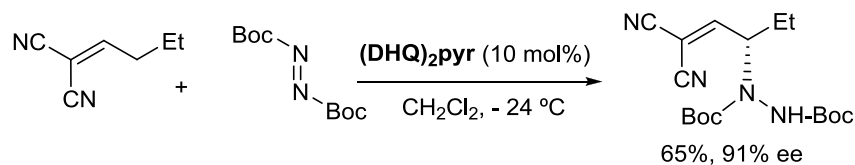
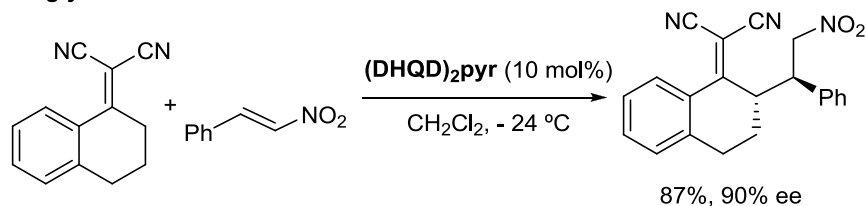
---

193. Para ejemplos de  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefinas como electrófilos en reacciones de adición conjugada, véase: a) Yue, L.; Du, W.; Liu, Y.-K.; Chen, Y.-C, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 3881. b) Kojima, S.; Suzuki, M.; Watanebe, A.; Ohkata, K. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 9061. c) Fernández, I.; Araújo, C. S.; Romero, M. J.; Alcudia, F.; Khiar, N. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3749.

194. Para una revisión muy reciente sobre  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefinas como versátiles nucleófilos vinílogos, véase: Cui, H.-L.; Chen, Y.-C. *Chem. Commun.* **2009**, 4479.

195. Poulsen, T. B.; Alemparte, C.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11614.

196. Xue, D.; Chen, Y.-C.; Wang, Q.-W.; Cun, L.-F.; Zhu, J. Deng, J.-G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5293.

**Jørgensen****Deng y Chen**

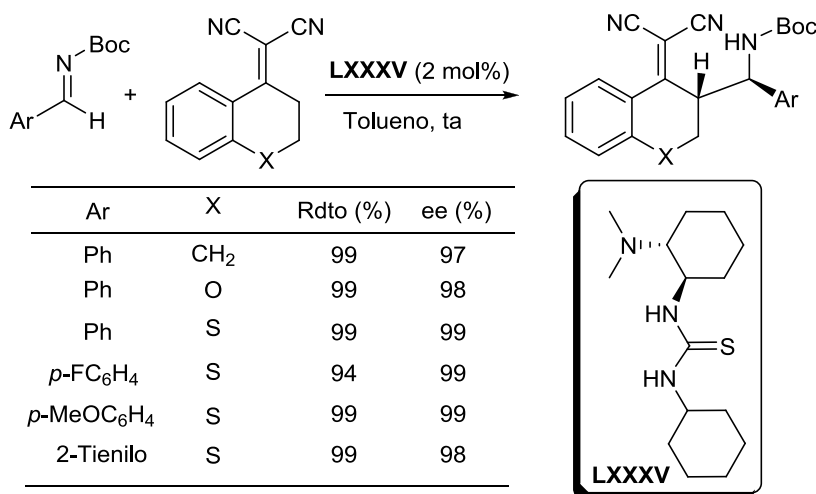
Esquema 3.9

La razón de este comportamiento nucleófilo en presencia de catálisis básica suave reside en la acentuada acidez del grupo  $\text{C}_\gamma\text{-H}$  como consecuencia de los dos grupos ciano fuertemente atractores de electrones unidos al doble enlace. Al igual que ocurre con los 2-sililoxifuranos, en estos sustratos la adición en  $\text{C}_\gamma$  esta mucho más favorecida electrónicamente (posición más nucleófila) que la adición en  $\text{C}_\alpha$ , con lo que se soslaya el difícil problema del control de la regioselectividad.

La primera reacción de Mannich viníloga directa asimétrica de  $\alpha,\alpha$ -dicianoalquenos fue descrita por el grupo de Chen en 2007 (Esquema 3.10),<sup>197</sup> estando ya muy avanzada la investigación que se recoge en el presente capítulo. En presencia de cantidades realmente pequeñas de un catalizador bifuncional tiourea-diamina quiral **LXXXV** (0.1-2 mol%), una gran variedad de dicianoolefinas tanto

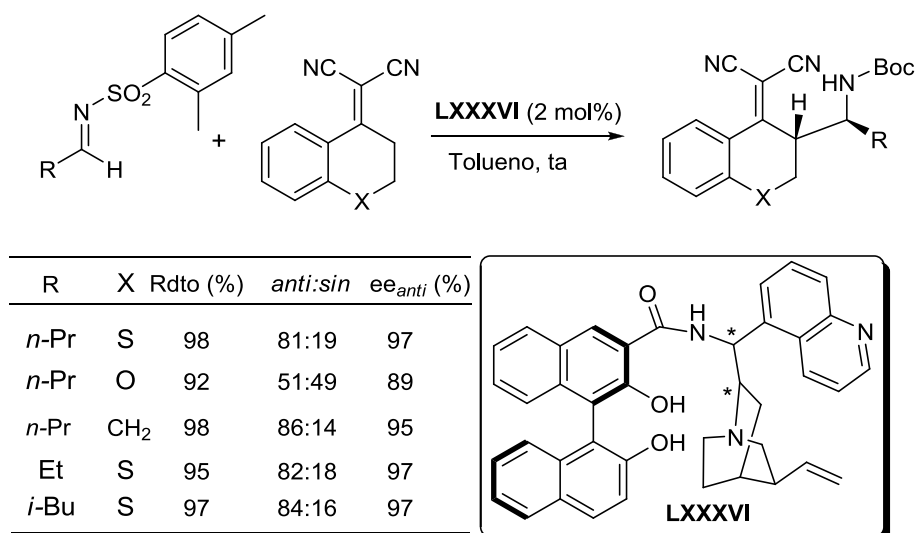
197. Liu, T.-Y.; Cui, H.-L.; Long, J.; Li, B.-J.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1878.

cíclicas como acíclicas reaccionan con aldiminas *N*-Boc de aldehídos aromáticos para dar los correspondientes productos  $\gamma$ -aminoalquilados con excelentes rendimientos y selectividades (generalmente >99% ed y 96-99.5% ee).



Esquema 3.10

Sin embargo, el empleo de *N*-Boc aldiminas de aldehídos alifáticos  $\alpha$ -enolizables en esta reacción conduce típicamente a mezclas de aductos  $\alpha$ - y  $\gamma$ -. Este importante problema ha sido solucionado más recientemente por este grupo investigador utilizando *N*-sulfonil iminas como sustratos. Concretamente, los mejores resultados se obtuvieron con *N*-(2,4-dimetilbenceno)sulfonil aldiminas alifáticas, que reaccionan con una variedad de  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefinas para dar exclusivamente el producto de adición en C- $\gamma$  en presencia de organocatalizadores quirales que integran una unidad de Binol y el esqueleto de un alcaloide de tipo 9-amino-9-desoxiepichinona (LXXXVI) (Esquema 3.11). Los productos se obtienen con elevado enantiocontrol (86-97% ee), aunque la diastereoselectividad es inferior a la obtenida en el caso de las iminas aromáticas (*anti*/*sin*= 70:30-91:9).

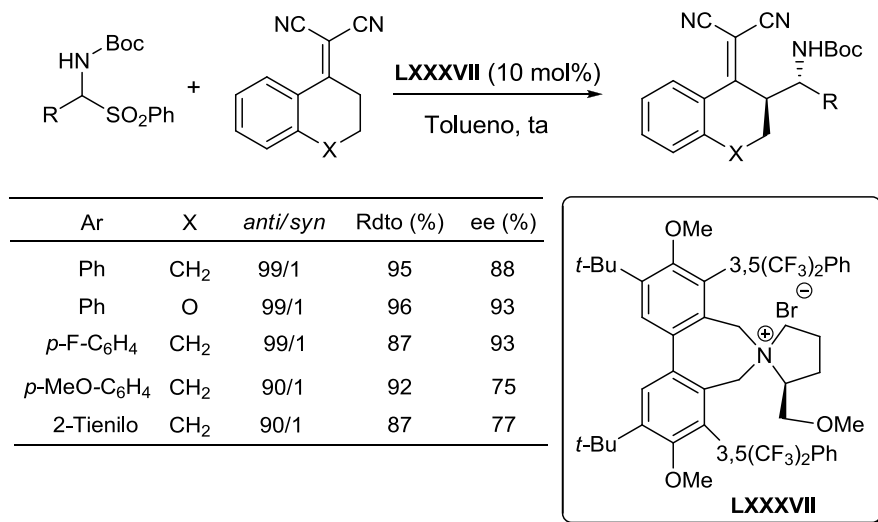


Esquema 3.11

El grupo de Jørgensen<sup>198</sup> ha estudiado esta misma reacción aplicando  $\alpha$ -amidosulfonas como precursores de iminas aromáticas (Esquema 3.12).<sup>199</sup> Estos sustratos reaccionan con  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefinas bajo condiciones de transferencia de fase empleando como catalizador una sal de pirrolidinio quiral anclada a un esqueleto rígido de bifenilo (LXXXVII), proporcionando acceso a los productos  $\gamma$ -aminoalquilados con buenos rendimientos, excelente diastereocontrol (típicamente 98% ed) y elevadas inducciones asimétricas (75-95% ee). Estos autores también observaron la formación de mezclas de aductos de adición  $\alpha$  y  $\gamma$  en la reacción con aldehídos alifáticos enolizables en lugar de aromáticos. Otro aspecto importante que recoge este trabajo es la transformación de los productos de Mannich viníloga en las correspondientes  $\beta$ -aminocetonas por ruptura oxidativa del doble enlace de la agrupación dicianoalqueno con  $\text{KMnO}_4$  sin merma de la pureza enantiomérica.

198. Niess, B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2007**, 1620.

199. Para una revisión sobre la utilidad de  $\alpha$ -amidosulfonas como equivalentes de iminas, véase: Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3949.



Esquema 3.12

### 3.2.1 Reacción con dienolatos sililados acíclicos

A diferencia de los sustratos mencionados con anterioridad, es conocido en reacciones de tipo Mannich viníloga racémicas,<sup>200</sup> así como en reacciones aldólicas vinílogas catalizadas por ácidos de Lewis quirales<sup>201</sup> que los dienolatos sililados acíclicos derivados de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados poseen una mayor tendencia a proporcionar mezclas de productos de adición en C- $\alpha$  y en C- $\gamma$ , siendo mucho más complicado el control de la regioselectividad en este tipo de sustratos.

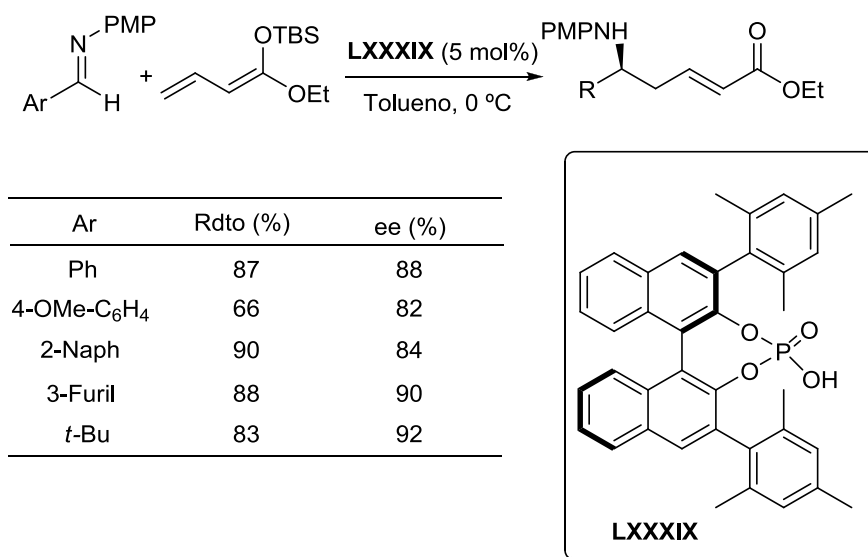
Durante la elaboración de la publicación de nuestros propios resultados, apareció publicado en la bibliografía el primer ejemplo de reacción de Mannich catalítica asimétrica que emplea dienolatos sililados acíclicos como pronucleófilos.

200. Para ejemplos de la reacción en versión racémica, véase: a) Bellasoued, M.; Ennigrou, R.; Gil, R.; Lensen, N. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 3955. b) Mladenova, M.; Bellasoued, M.; *Synth. Commun.* **1993**, 23, 725. c) Brands, K. M.; Meekel, A. A. P.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2005. d) Mooiweer, H. H.; Ettema, K. W. A.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. M. **1990**, 46, 2991. e) Brands, K. M.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1423.

201. a) Bazán-Tejeda, B.; Bluet, G.; Broustal, G.; Campagne, J. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8358. b) Majewski, M.; Mpango, G. B.; Thomas, M. T.; Wu, A.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2029.



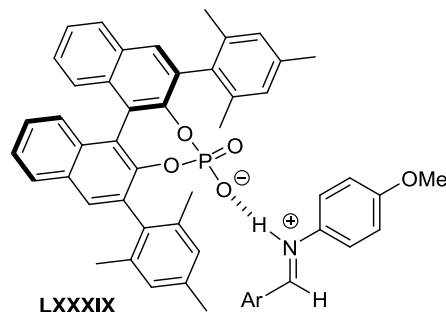
Así, el grupo de Schneider describió que el ácido fosfórico quiral **LXXXIX**, derivado del Binol con sustituyentes voluminosos mesitilo en las posiciones 3 y 3' del sistema de binaftilo, es un catalizador ácido de Brönsted eficaz en la reacción entre *N*-(*p*-metoxi)fenil iminas y acetales de cetena conjugados (Esquema 3.13).<sup>202</sup> La reacción conduce a los correspondientes  $\delta$ -aminoésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados acíclicos con rendimientos elevados (típicamente >80%), completa  $\gamma$ -selectividad y buenos valores de inducción asimétrica (80-90% ee). El alcance estructural de la reacción es bastante amplio e incluye una variedad de iminas aromáticas diferentemente sustituidas, una imina heteroaromática y también la imina alifática no enolizable derivada del pivalaldehído. Este último sustrato, junto con los derivados aromáticos ricos en electrones mostraron una reactividad inferior, requiriendo tiempos de reacción prolongados (48-72 horas) y exceso del componente diénico (3 equiv). Es importante destacar que los productos se obtienen en todos los casos con completa diastereoselectividad *E* en el nuevo doble enlace formado.



Esquema 3.13

202. Sickert, M.; Schneider, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3631.

Los autores asumen que el modo de activación de la imina por el catalizador LXXXIX es el previamente establecido por los grupos de Akiyama,<sup>190</sup> Terada<sup>203</sup> y Rueping,<sup>204</sup> consistente en la protonación de la imina por parte del ácido fosfórico con la consiguiente formación de un par iónico íntimo quiral (Figura 3.4).



**Figura 3.4:** Modo de activación propuesto por los autores

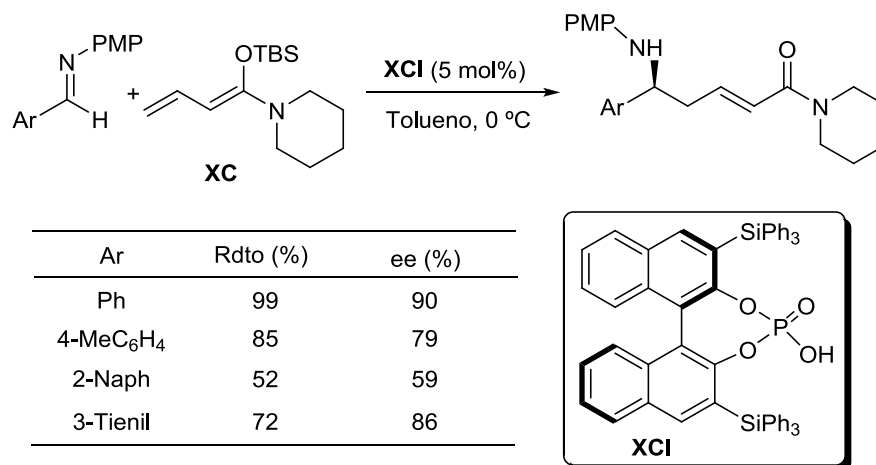
Posteriormente este sistema catalítico ha sido extendido al empleo de acetales de cetena conjugados de tipo N,O (derivados de piperidina XC), que conducen a amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas con un sustituyente amino en la posición  $\delta$  (Esquema 3.14).<sup>205</sup> La naturaleza del sustituyente nitrogenado resulta determinante en la reactividad y en la enantioselectividad del proceso, obteniéndose niveles de reactividad y selectividad sólo con los derivados de piperidina, pirrolidina o morfolina. Esta nueva metodología se ha aplicado con éxito a la síntesis de la (S)-Anabasina, un alcaloide natural del tabaco con estructura piperidínica.<sup>206</sup>

203. a) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254. b) Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360

204. a) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Brinkmann, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903. b) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617.

205. Giera, D. S.; Sickert, M.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4259.

206. Giera, D. S.; Sickert, M.; Schneider, C. *Synthesis* **2009**, 3797.

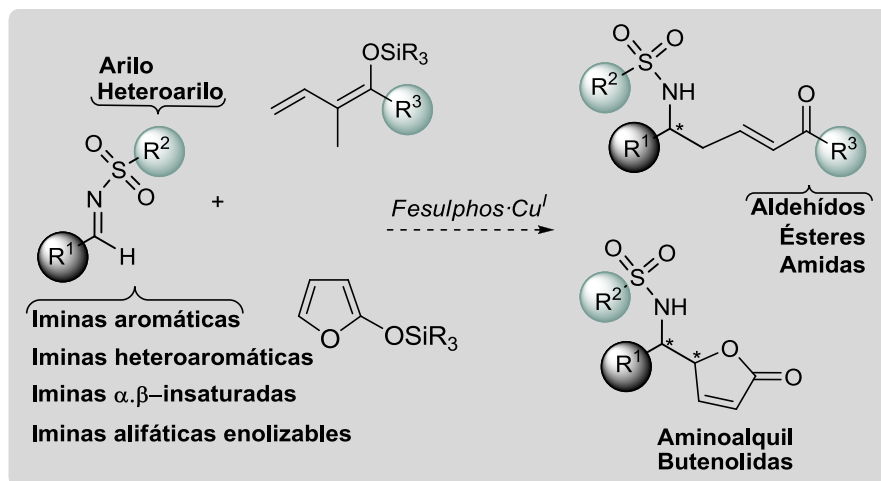


Esquema 3.14

### 3.3. OBJETIVOS CONCRETOS

Los escasos antecedentes bibliográficos existentes al inicio de nuestro trabajo sobre la reacción de Mannich viníloga y el elevado valor sintético de los productos resultantes despertó nuestro interés en el estudio de esta reacción, *siendo particularmente atractivo el objetivo de desarrollar la primera variante catalítica asimétrica de la reacción de Mannich viníloga con dienolatos sililados acíclicos*.

Por tanto, decidimos sondear la eficacia de los complejos Fesulphos-Cu<sup>I</sup> en la reacción de Mannich extendiendo su aplicación a la variante viníloga, buscando nuevamente la máxima versatilidad estructural tanto en el componente imínico como en el pronucleófilo vinílogo. Aunque se pondrá un énfasis especial en la reacción con dienolatos sililados acíclicos derivados de compuestos carbonílicos tales como aldehídos, ésteres y amidas, también se estudiará la reactividad y enantioselectividad de derivados cíclicos como el 2-trimetilsililoxifurano. El Esquema 3.15 recoge en líneas generales nuestro planteamiento.

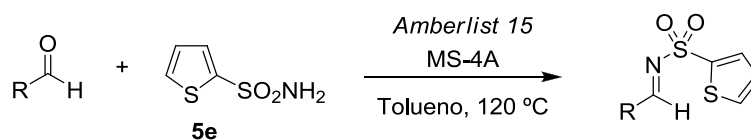


Esquema 3.15

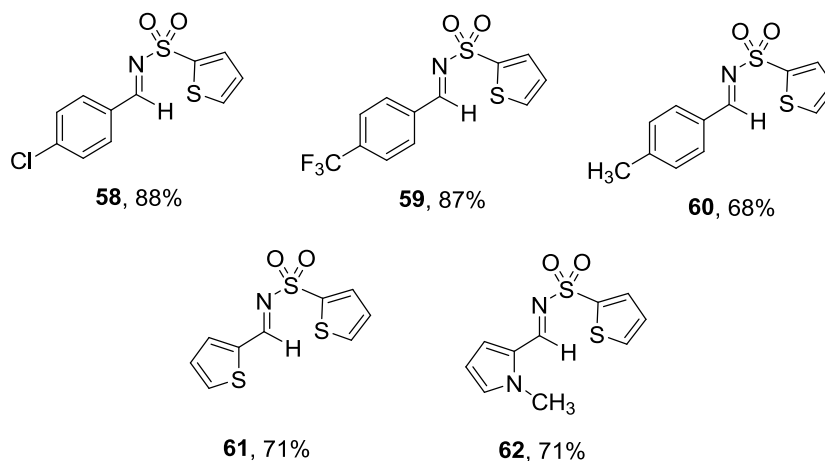
### 3.4- SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

#### 3.4.1. Preparación de nuevas *N*-(2-tienil)sulfonil iminas

Aunque ya disponíamos de una amplia batería de *N*-(2-tienil)sulfonil iminas de diferente naturaleza estérica y electrónica, cuya preparación se ha detallado en el Capítulo 2, este repertorio se ha ido aumentando paulatinamente buscando dar una mayor diversidad estructural a esta metodología. El Esquema 3.16 recoge la síntesis y las estructuras de los nuevos sustratos derivados de aldehídos aromáticos, siendo especialmente interesantes las iminas heteroaromáticas **61** y **62**. Nuevamente todos los productos se aislaron con buenos rendimientos como sólidos estables.<sup>207</sup>

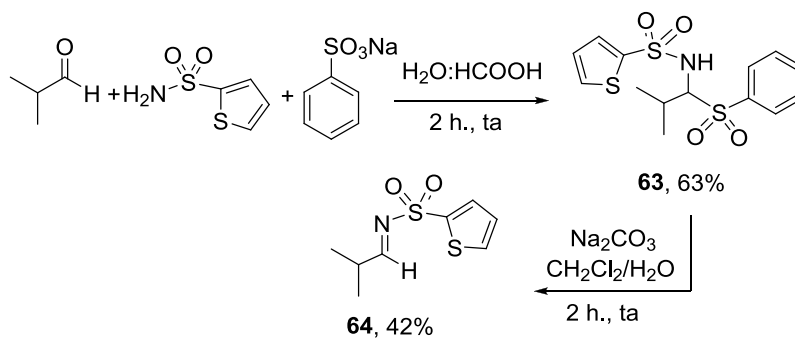


207. Condiciones experimentales: 1 eq. de sulfonamida, 1.2 eq. de aldehído, tamiz molecular 4Å bien activado, a 120 °C en tolueno durante 12 horas.



Esquema 3.16

Los buenos resultados obtenidos en la reacción de Mannich con la imina del ciclohexanocarbaldehído hacía muy interesante disponer de otras iminas alifáticas enolizables. En concreto se preparó la imina **64** (Esquema 3.17), derivada del isobutiraldehído, siguiendo el procedimiento anteriormente descrito para la preparación de este tipo de sustratos (véase capítulo 2, pág. 93). Éste implica la formación del intermedio sulfonamido-sulfona **63**, que se aisló como un sólido estable, y su posterior tratamiento básico ( $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ ) para dar la correspondiente imina **64** con un 42% de rendimiento.



Esquema 3.17

### 3.4.2 Síntesis de los dienolatos sililados

Intentando abarcar un espectro estructural lo más amplio posible, en la Figura 3.5 se recogen las estructuras de los dienolatos sililados cuya reactividad como pronucleófilos en la Reacción de Mannich viníloga nos planteamos estudiar en este capítulo. Exceptuando el derivado acíclico 1-trimetilsiloxi-1,3-butadieno (**65**) y el sustrato cíclico 2-trimetilsiloxifurano (**71**), que se encuentran disponibles de fuentes comerciales, el resto se preparó en el laboratorio como se describe a continuación.

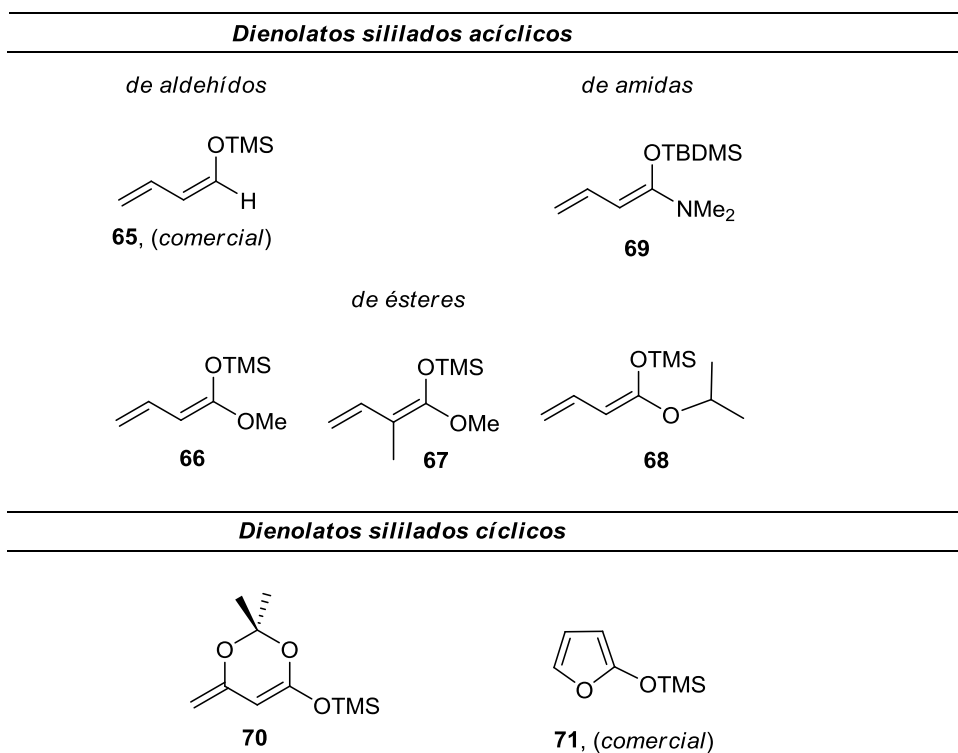
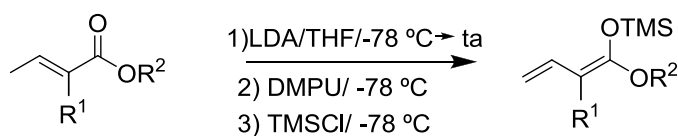


Figura 3.5

### A) Síntesis de los dienolatos sililados de ésteres (66-68)

La preparación de los dienolatos sililados de ésteres se llevó a cabo siguiendo el método descrito en la bibliografía<sup>208</sup> con ligeras modificaciones. La síntesis de estos derivados está basada en la captura con un agente sililante (TMSCl o TBDMSCl) del enolato de litio del correspondiente éster  $\alpha,\beta$ -insaturado, generado a baja temperatura ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) con LDA/HMPA. Debido a la elevada toxicidad de la HMPA decidimos sustituir este aditivo por DMPU, lo que se tradujo en la obtención de los productos con conversiones incompletas. Esto nos llevó a introducir una segunda modificación en el procedimiento descrito, que consistió en un aumento de la temperatura de reacción hasta temperatura ambiente (tras el tratamiento inicial con LDA a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se eleva la temperatura hasta temperatura ambiente para volver a enfriar la mezcla a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  para adicionar la DMPU y el agente sililante). En estas condiciones se obtienen con conversiones completas los correspondientes dienolatos sililados, cuya purificación se realiza mediante destilación a presión reducida debido a su fácil hidrólisis en columna cromatográfica.

Como puede observarse en el Esquema 3.18 los rendimientos en producto aislado son muy elevados (83-99%) independientemente del volumen estérico del grupo éster y la presencia de un sustituyente en  $\alpha$  (dienolato **67**).



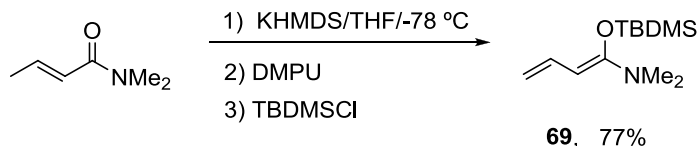
Dieno	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rdto (%)
<b>66</b>	H	Me	83
<b>67</b>	Me	Me	99
<b>68</b>	H	<i>i</i> Pr	93

Esquema 3.18

208. Grunwell, J. R.; Karipides, A.; Wigal, C. T.; Heinzman, S. W.; Parlow, J.; Surso, J. A.; Cayton, L.; Fleitz, F. J.; Daffner, M.; Stevens, J. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 91.

### B) Síntesis del dienolato sililado de amida **69**

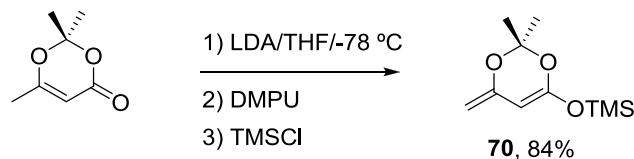
Para extender la reacción de Mannich viníloga a la síntesis de derivados de amidas, se preparó el dieno **69** desarrollado por el grupo de Denmark.<sup>209</sup> En este caso la desprotonación se produce con un amiduro de potasio (KHMDs), atrapándose el enolato formado con TBDMSCl. La purificación mediante destilación condujo al dieno **69** con 77% de rendimiento (Esquema 3.19).



Esquema 3.19

### C) Síntesis de dienolatos sililados cíclicos

Entre los dienos cíclicos que nos propusimos estudiar se encontraba el derivado **70**,<sup>2087</sup> que proporcionaría acceso a derivados de β-cetoésteres (Esquema 3.20). Su preparación se llevó a cabo utilizando el mismo procedimiento comentado anteriormente para la síntesis de dienolatos sililados de ésteres α,β-insaturados



Esquema 3.20

209. Denmark, S. E.; Heemstra, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1038

207. Grunwell, J. R.; Karipides, A.; Wigal, C. T.; Heinzman, S. W.; Parlow, J.; Surso, J. A.; Cayton, L.; Fleitz, F. J.; Daffner, M.; Stevens, J. E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 91.



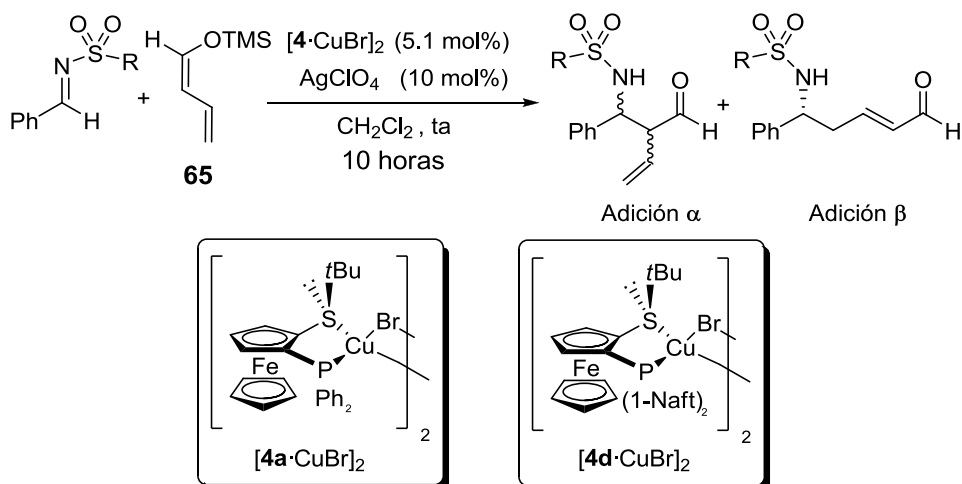
### 3.5. LA REACCIÓN DE MANNICH VINÍLOGA CATALÍTICA ASIMÉTRICA

#### 3.5.1. Optimización del grupo protector y de la estructura del catalizador

Basándonos en nuestra experiencia anterior y teniendo en cuenta que esta reacción introduce como nuevo factor a controlar la selectividad  $\alpha$ - o  $\gamma$ - en el proceso de adición, comenzamos los estudios de optimización evaluando la influencia del grupo *N*-sulfonilo protector sobre el nitrógeno imínico. Asimismo, considerando la diferente naturaleza estereoelectrónica de los dienolatos sililados estimamos conveniente comparar el comportamiento del ligando Fesulphos **4d**, portador de una fosfina voluminosa bis(1-naftilo), con el del ligando modelo de difenilfosfina **4a**. Ambas variables se evaluaron conjuntamente en la reacción de las *N*-sulfonil iminas del benzaldehído **6** y **9-11** con el sustrato modelo 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (**65**) empleando como catalizadores los sistemas [**4a**·CuBr]<sub>2</sub>/AgClO<sub>4</sub> y [**4d**·CuBr]<sub>2</sub>/AgClO<sub>4</sub> (5 mol% y 10 mol% respectivamente) en las condiciones anteriormente optimizadas para la reacción de Mannich (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta).

Los resultados recogidos en la Tabla 3.1 demuestran nuevamente que la naturaleza del grupo sulfonilo resulta determinante para controlar el curso de la reacción, siendo la influencia del grupo 2-tienilsulfonilo más acusada incluso que en el caso de la reacción de Mannich (entradas 7 y 8). Por otra parte, dichos resultados nos permitieron también confirmar la superioridad del ligando Fesulphos **4d**, que ofreció valores de rendimiento y enantioselectividad más de 10 puntos por encima de los obtenidos con su análogo **4a**. En concreto, la *N*-tosil imina **6** proporcionó una pobre  $\gamma$ -selectividad ( $\alpha$ -73/ $\gamma$ -73 = 25:75), así como niveles de reactividad y enantiocontrol de escasa utilidad práctica (44% rdto, 42% ee con el ligando **4d**, entrada 2). Las iminas **9** y **10**, con grupos *N*-sulfonilo nitrogenados resultaron inertes en estas condiciones, no observándose el producto de adición en los espectros de RMN de los crudos de reacción (entradas 3-6). En cambio, la 2-tienilsulfonil imina **11** proporcionó el producto deseado **73**, derivado de  $\delta$ -aminoaldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado, con completa  $\gamma$ -selectividad con ambos sistemas catalíticos (entradas 7 y 8) y un rendimiento e inducción asimétrica muy superiores a la imina **6** (85% rdto, 94% ee, obtenidos con el sistema [**4d**·CuBr]<sub>2</sub>/AgClO<sub>4</sub>, entrada 8).

**Tabla 3.1:** Optimización del grupo sulfonilo sobre el nitrógeno imínico y estructura del catalizador



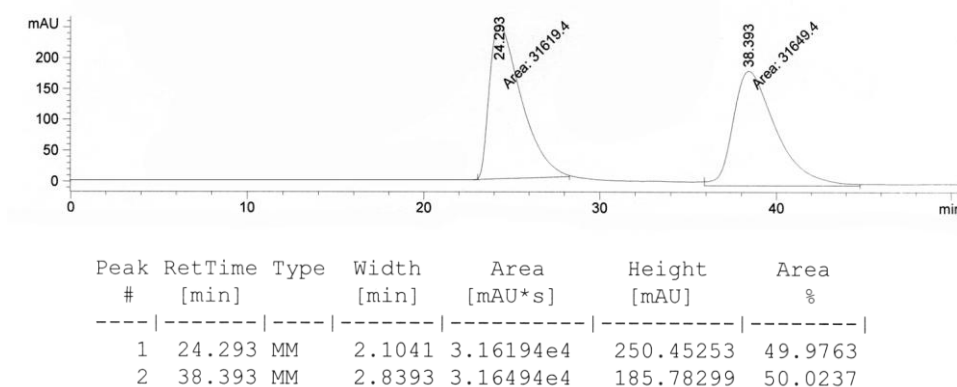
Entrada	R	Imina	Catalizador	$\alpha$ - : $\gamma$ - <sup>a</sup>	Producto	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%)
1		<b>6</b>	$[4\mathbf{a}\cdot\text{CuBr}]_2$	34 : 66	<b>72</b>	37	30
2		<b>6</b>	$[4\mathbf{d}\cdot\text{CuBr}]_2$	25 : 75	<b>72</b>	44	42
3		<b>9</b>	$[4\mathbf{a}\cdot\text{CuBr}]_2$	- : -	--	--	--
4		<b>9</b>	$[4\mathbf{d}\cdot\text{CuBr}]_2$	- : -	--	--	--
5		<b>10</b>	$[4\mathbf{a}\cdot\text{CuBr}]_2$	- : -	--	--	--
6		<b>10</b>	$[4\mathbf{d}\cdot\text{CuBr}]_2$	- : -	--	--	--
7		<b>11</b>	$[4\mathbf{a}\cdot\text{CuBr}]_2$	<2 : >98	<b>73</b>	65	78
8		<b>11</b>	$[4\mathbf{d}\cdot\text{CuBr}]_2$	<2 : >98	<b>73</b>	85	94

a) Las proporciones se han medido a partir de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los crudos de reacción

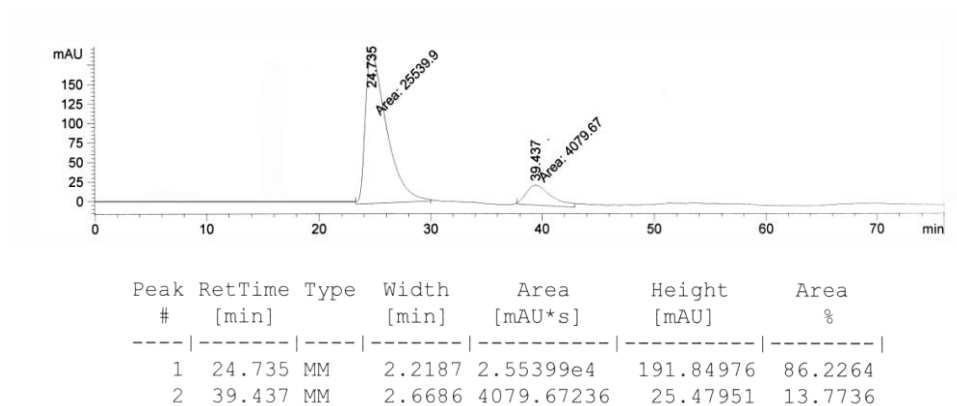
b) Los rendimientos se refieren al producto puro tras cromatografía

La figura 3.4 muestra los cromatogramas de HPLC del compuesto **73** en su forma racémica (**A**)<sup>210</sup> (Chiralcel AS-H, hexano-isopropanol 50:50, flujo 0.7 mL/min) y del mismo compuesto obtenido bajo catálisis de los sistemas  $[4a \cdot CuBr]_2/AgClO_4$  (**B**) y  $[4d \cdot CuBr]_2/AgClO_4$  (**C**).

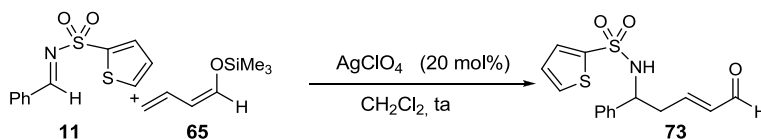
(A) HPLC de ( $\pm$ )-**73** Chiralcel AS-H, hexano-isopropanol 50:50, flujo 0.7 mL/min



(B) HPLC de (+)-**73** obtenido con el complejo  $[4a \cdot CuBr]_2$ , Chiralcel AS-H, hexano-isopropanol 50:50, flujo 0.7 mL/min



210. El compuesto racémico ( $\pm$ )-**73** se preparará mediante reacción de la imina **11** con el enolato sililado **65** correspondiente catalizada por  $AgClO_4$  (20 mol%) en  $CH_2Cl_2$  durante 15 horas.



(C) HPLC de (+)-**73** obtenido con el complejo  $[4d\cdot CuBr]_2$ , Chiralcel AS-H, hexano-isopropanol 50:50, flujo 0.7 mL/min

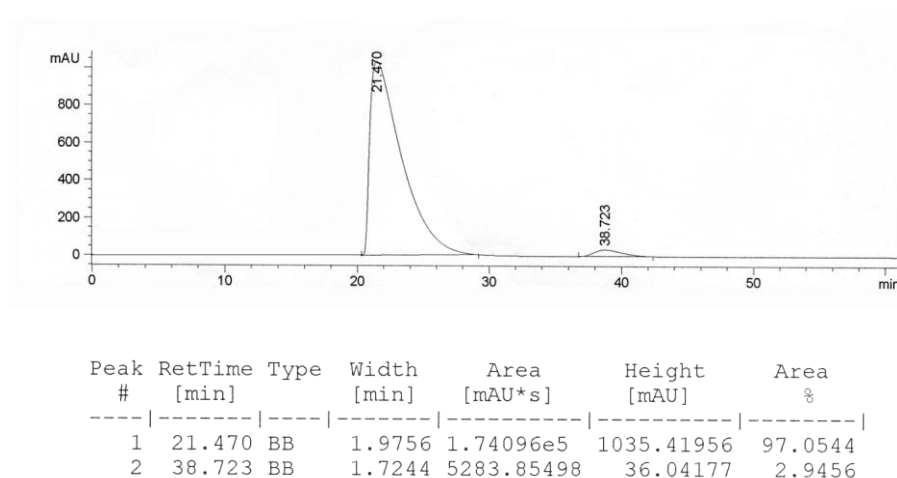


Figura 3.6

### 3.5.2 Alcance estructural con respecto al sustrato imínico: síntesis de derivados de $\delta$ -aminoaldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados

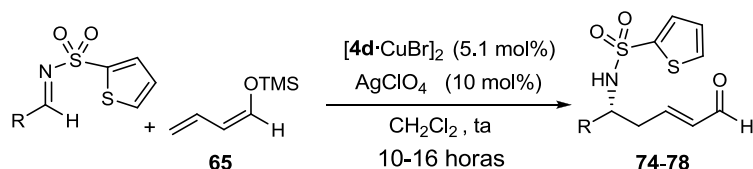
Tras el éxito alcanzado con el estudio anterior, concentramos nuestros esfuerzos en poner a prueba la versatilidad de esta nueva metodología, comenzando con el sustrato imínico

#### a) Iminas derivadas de aldehídos aromáticos

Intentando cubrir un patrón de sustitución lo más variado posible, teniendo en cuenta efectos tanto estéricos como electrónicos, se sometieron las iminas aromáticas **21**, **23** **26-29** y **62** a la reacción con el siloxi-dieno **65** en las condiciones optimizadas. Exceptuando las iminas con electrofilia más atenuada por la presencia de sustituyentes fuertemente dadores de electrones como un ferrocenilo (sustrato **28**, entrada 6) y *N*-metil-2-pirrido (sustrato **62**, entrada 7), que no evolucionaron a los productos de adición, en el resto de las iminas ensayadas se observó una reacción muy limpia hacia los productos deseados de adición y sin detectarse en ningún caso el regioisómero  $\alpha$  en los crudos de reacción. Además de una completa  $\gamma$ -selectividad se obtuvieron buenos rendimientos (62-84%) y una

elevada y homogénea enantioselectividad (89-94% ee), independientemente de la sustitución orto-, meta- o para- de la imina con grupos atractores de electrones (*m*-Cl, entrada 1) o moderadamente electrón donadores (*p*-OMe, entrada 2), así como sustratos estéricamente impedidos (*o*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, entrada 3 y la imina derivada del 1-naftaldehído, entrada 4).

**Tabla 3.2:** Síntesis enantioselectiva de aldehídos  $\delta$ -amino  $\alpha,\beta$ -insaturados



Entrada	R	Imina	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	<i>m</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21</b>	<b>74</b>	84	91
2	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23</b>	<b>75</b>	62	94
3	<i>o</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>25</b>	<b>76</b>	68	93
4	1-Naftilo	<b>26</b>	<b>77</b>	81	89
5	2-Naftilo	<b>27</b>	<b>78</b>	66	92
6	Ferrocenilo	<b>28</b>	--	--	--
7	N-Me-pirrolilo	<b>62</b>	--	--	--

a) En producto puro tras purificación cromatográfica

b) Determinado por HPLC (la columna quiral utilizada se detalla en cada caso en la Parte Experimental)

La Figura 3.7 muestra el espectro bidimensional COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H correspondiente al producto **73**, que fue de gran ayuda para la asignación de todas las señales del espectro de <sup>1</sup>H-RMN. Otro aspecto a destacar es la completa diastereoselectividad *E* con que se genera el nuevo doble enlace entre los carbonos C- $\alpha$  y C $\beta$  del producto final. Dicha estereoquímica se deduce fácilmente a partir de la constante de acoplamiento entre ambos protones vinílicos (por ejemplo,  $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}$  = 15.0 Hz en el producto **73**), que corresponde a valores típicos de una olefina disustituida de configuración *E*.

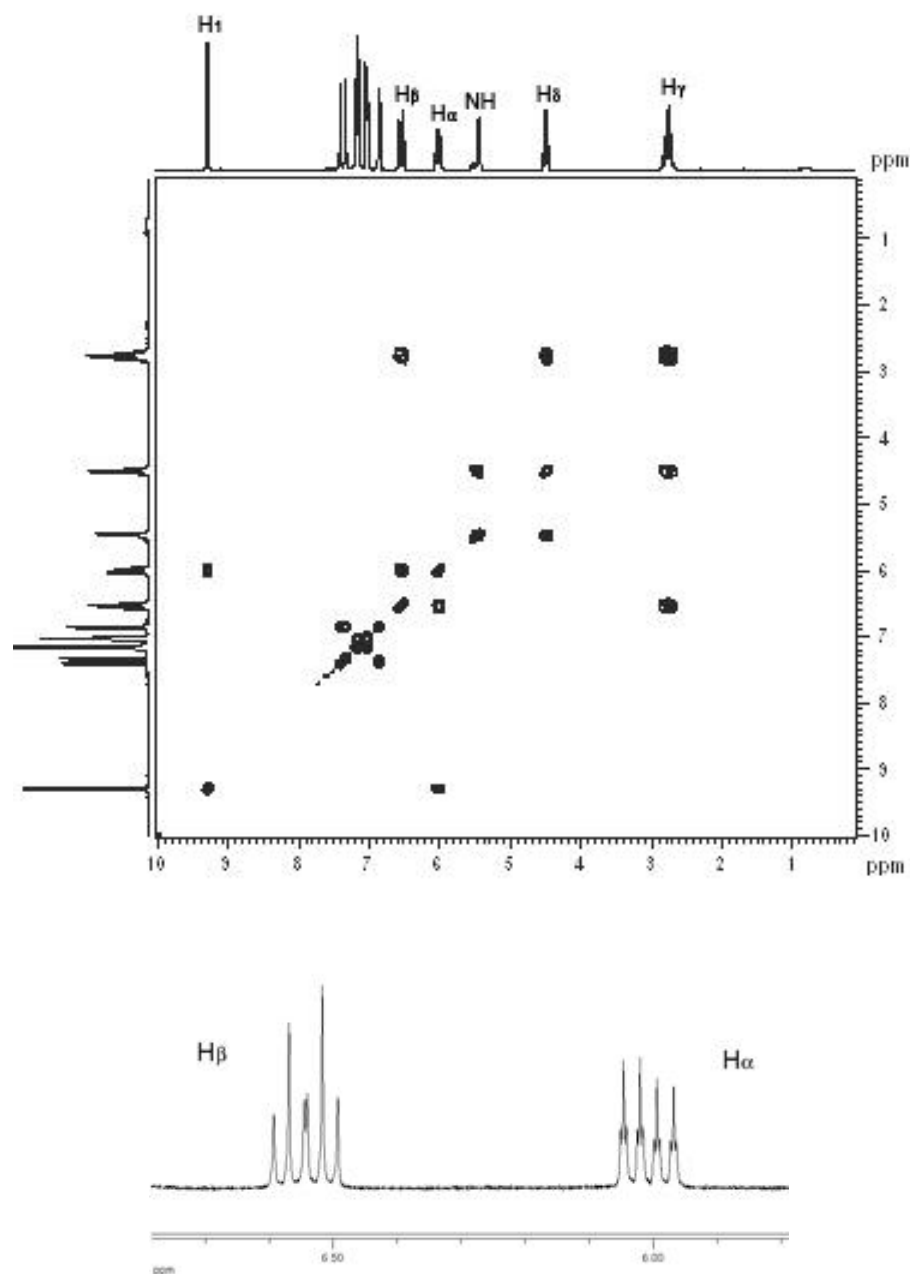


Figura 3.7: Espectro bidimensional COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  del compuesto **73** y ampliación de la region vinílica

### b) Iminas $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de aldehídos aromáticos

La imina  $\alpha,\beta$  insaturada **30** derivada del cinamaldehído ya había demostrado un magnífico comportamiento en la reacción de Mannich con acetales de cetena y tiocetena (véase capítulo 2, pág. 93). Este tipo de sustratos presenta, además de los ya mencionados aspectos de regio-, diastereo- y enantioselectividad, un nuevo elemento que requiere ser controlado: la quimioselectividad en la adición a la imina, que puede ser 1,2- o bien 1,4- (Figura 3.8).

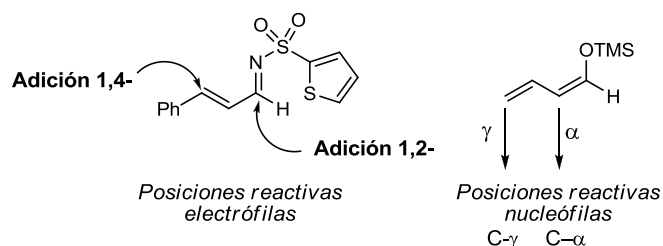
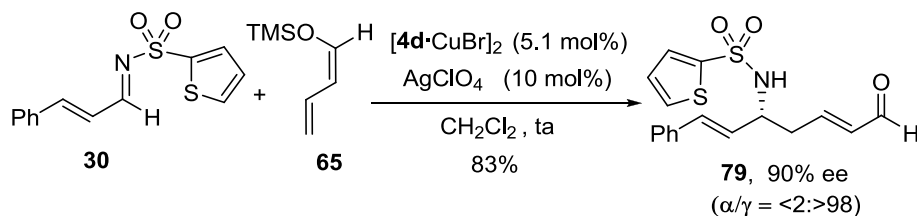


Figura 3.8

Como muestra el Esquema 3.21, la reacción entre la imina **30** y el sililoxidieno **65** condujo exclusivamente al producto de Mannich viníloga **79** con muy buen rendimiento (83%) y excelente enantiocontrol (90% ee).<sup>211</sup> Esta reacción presenta por tanto una completa selectividad y en la adición del dienolato, adición 1,2 a la imina conjugada y formación exclusiva del alqueno de configuración *E*.

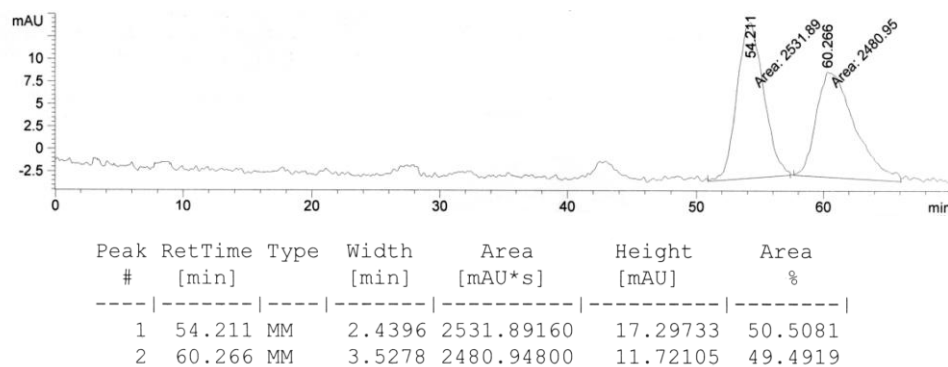


Esquema 3.21

211. En este sustrato confirmamos una vez más el mejor comportamiento del ligando **4d** frente al ligando **4a**: Cuando la reacción entre **30** y **65** se llevó a cabo con el ligando **4a** se obtuvo el producto **79** con completa  $\gamma$ -selectividad y buen rendimiento (84%), pero una enantioselectividad más de 10 puntos inferior (78% ee).

La Figura 3.8 muestra los análisis mediante HPLC quiral del compuesto **79** (Daicel ASH hexano:isopropanol 80:20, F= 1 mL/min.). En ella se compara el producto racémico<sup>212</sup> (cromatograma A) y el mismo producto (+)-**79** procedente de la reacción catalizada por [4d-CuBr]<sub>2</sub>/AgClO<sub>4</sub> (B).

(A) HPLC de (±)-**79**, Daicel ASH hexano:isopropanol 80:20, F= 1 mL/min.



(B) HPLC de (±)-**79** obtenido con el complejo [4d-CuBr]<sub>2</sub>, Daicel ASH hexano:isopropanol 80:20, F= 1 mL/min.

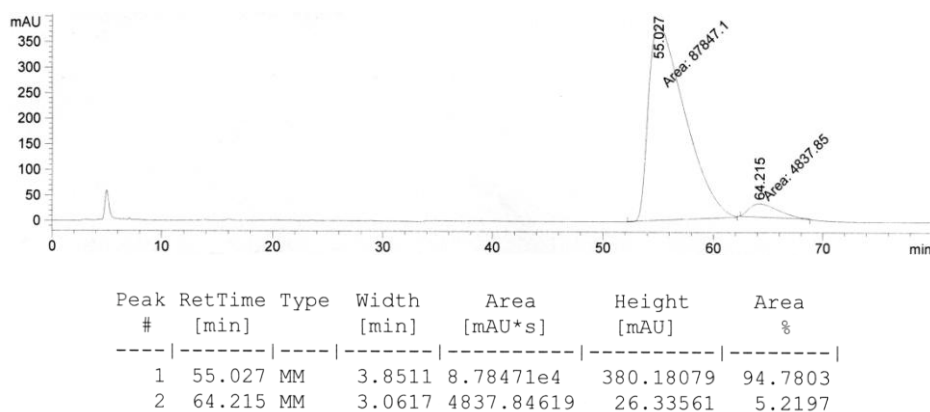
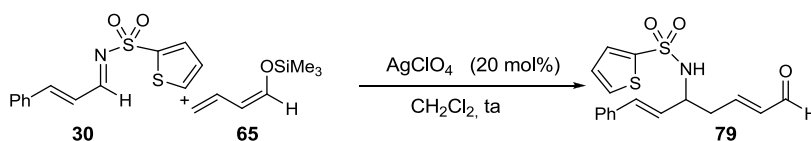


Figura 3.9: Cromatogramas del compuesto **79**

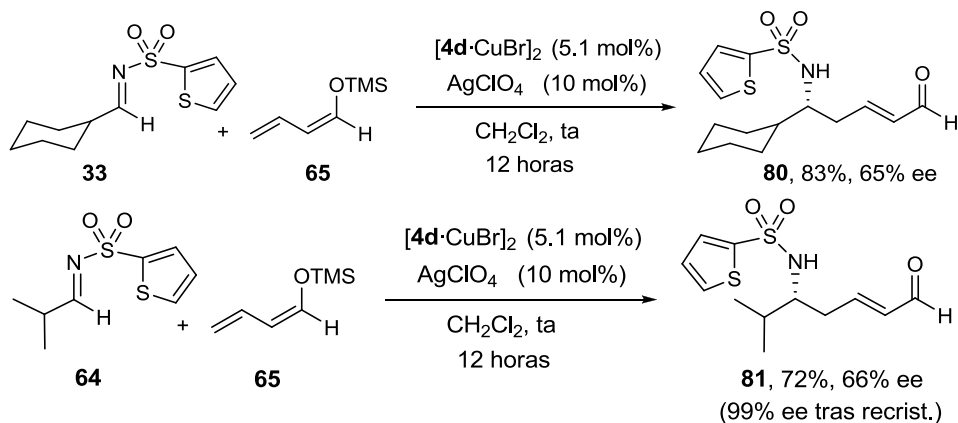
212. El compuesto racémico (±)-**79** se preparó mediante reacción de la imina **11** con el enolato siliado **65** correspondiente catalizada por Cu(OTf)<sub>2</sub> (20 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 17 horas.





### C) Iminas alifáticas enolizables

El alcance estructural de la metodología con respecto al componente electrófilo se completó evaluando las iminas alifáticas enolizables **33** y **64** (Esquema 3.22). Continuando con la tendencia general, ambos sustratos se transformaron en los correspondientes derivados de  $\delta$ -aminoaldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado (**80** y **81**) con completa regioselectividad  $\gamma$ - y diastéreselectividad *E*.



Esquema 3.22

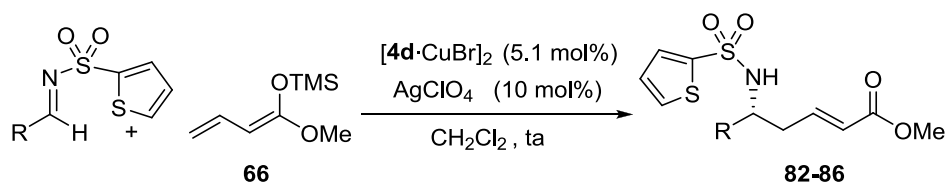
### 3.5.3 Alcance estructural de la reacción con respecto al componente nucleófilo: sililoxidienos acíclicos

#### a) Acetales de cetena vinílogos: Síntesis de ésteres $\delta$ -amino- $\alpha,\beta$ -insaturados

Iniciamos este estudio sometiendo una variedad representativa de *N*-(2-tienil)sulfonyl iminas aromáticas a la reacción con el acetal de cetena vinílogo **66**. Como se desprende de la Tabla 3.3, los resultados fueron menos homogéneos que los obtenidos previamente con el sililoxidieno **65**. Así, se obtuvo con completa selectividad el producto Mannich vinílogo (adición  $\gamma$ ) en todos los casos excepto con la imina derivada del *p*-anisaldehído (**23**), en cuyo crudo de reacción detectamos por primera vez con este sistema catalítico el producto de adición  $\alpha$ . Así el producto **83** se obtuvo como una mezcla 20:80 de aductos Mannich ( $\alpha$ -**83**) y Mannich viníloga ( $\gamma$ -**83**), respectivamente (entrada 2). Sin embargo, dicha mezcla pudo separarse fácilmente mediante cromatografía en columna, aislándose el

compuesto deseado  $\gamma$ -**83** con un 62% de rendimiento y un 95% ee. Por otra parte, mientras que este nivel excelente de inducción asimétrica se mantuvo en el caso de la 1-naftil imina **27** (91% ee, entrada 3), los sustratos fenil- y 2-naftil-sustituídos (**11** y **27** respectivamente) se obtuvieron con excesos enantioméricos sensiblemente inferiores (83-78 %ee, entradas 1 y 4). Este descenso de la inducción asimétrica fue más acusado en la imina heteroaromática derivada del 2-tiofenocarbaldehído **62**, que proporcionó el correspondiente producto **86** con un 66% ee (entrada 5). No obstante, el carácter sólido-cristalino de estos productos permite un fácil enriquecimiento de su pureza enantiomérica hasta niveles excelentes mediante simple recrystalización (por ejemplo, de 78% ee se incrementó hasta 95% ee en el producto **85**, entrada 4).

Tabla 3.3: Síntesis enantioselectiva de ésteres- $\delta$ -amino  $\alpha,\beta$ -insaturados



Entrada	R	Imina	$\alpha$ : $\gamma$	Producto	Rdto (%)	ee (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>11</b>	<2:>98	<b>82</b>	72	83
2	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23</b>	20:80	$\alpha$ <b>83</b> - $\gamma$ <b>83</b>	16/62 <sup>a</sup>	95 <sup>a</sup>
3	1-Naftilo	<b>26</b>	<2:>98	<b>84</b>	70	91
4	2-Naftilo	<b>27</b>	<2:>98	<b>85</b>	74	78 (95) <sup>b</sup>
5	2-Tienilo	<b>62</b>	<2:>98	<b>86</b>	76	66

a) En producto  $\gamma$ -**83**, puro tras separación cromatográfica

b) Medido tras recrystalización (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-hexano)

La Figura 3.10 muestra los espectros monodimensionales de <sup>1</sup>H RMN de los productos de adición  $\alpha$ -**82** y  $\gamma$ -**82**. En ellos se puede advertir las claras diferencias

entre el producto de adición Mannich ( $\alpha$ -**82**) y el producto de adición Mannich vinílica ( $\gamma$ -**82**).

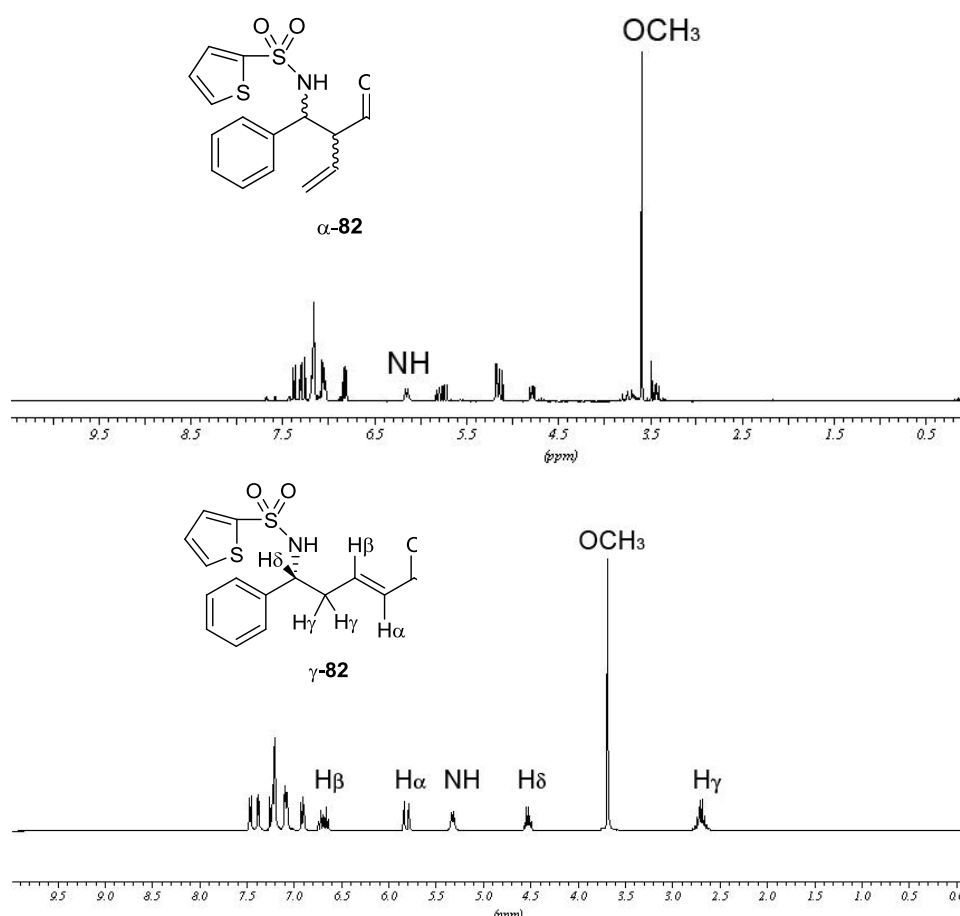
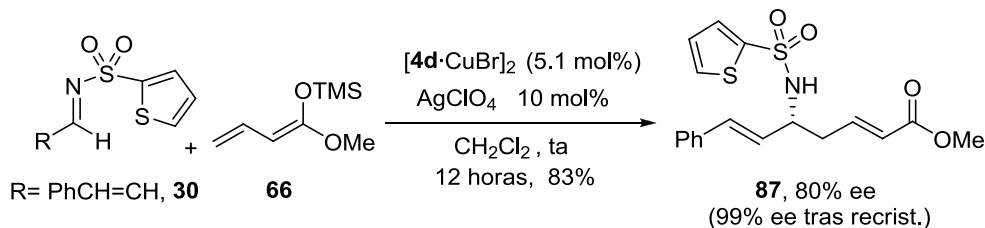


Figura 3.10

El acetal de cetena vinílico **67** también reaccionó de forma eficaz con la imina  $\alpha,\beta$ -insaturada derivada del cinamaldehído (**30**) proporcionando derivados de  $\delta$ -amino dienil ésteres no conjugados, cuya elevada riqueza funcional les convierte en intermedios muy atractivos en síntesis asimétrica. Concretamente el producto **87** se obtuvo con completo regio- y diastereocontrol y con un notable 80% ee. Es muy

destacable que este producto se obtiene enantioméricamente puro (99% ee) tras recristalización de una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano (Esquema 3.23).



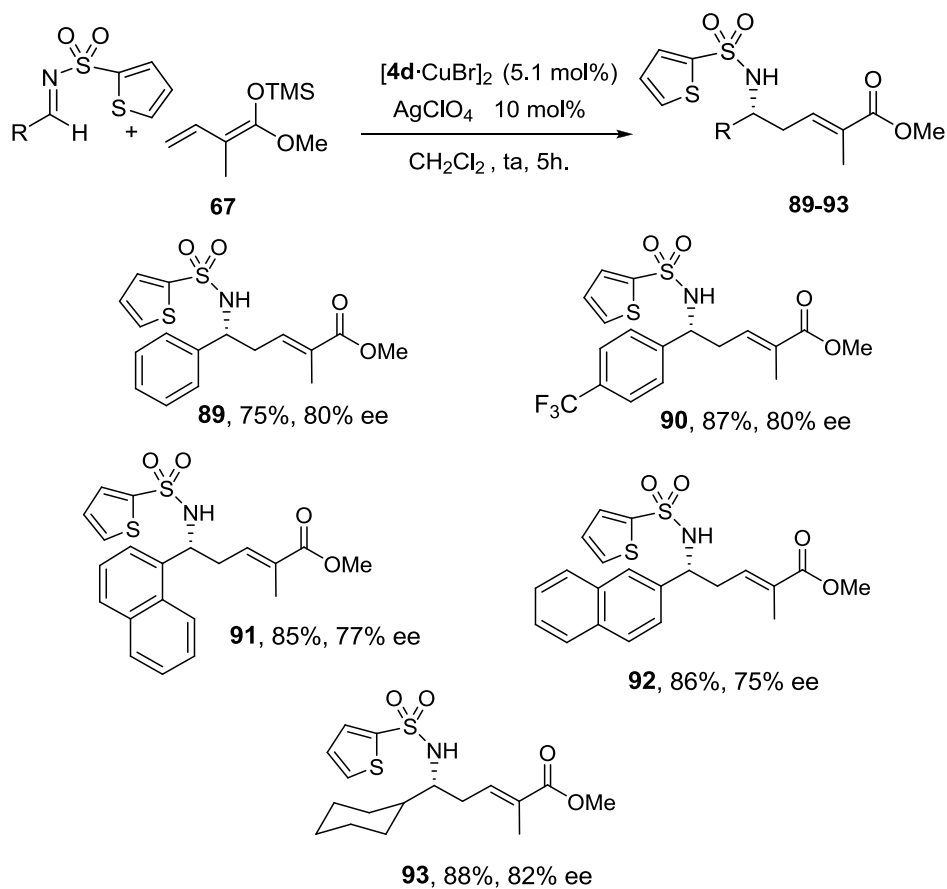
Esquema 3.23

Por otro lado, la reacción de **66** con la imina alifática enolizable del ciclohexanocarbaldehído **33** condujo al correspondiente éster  $\alpha,\beta$ -insaturado- $\delta$ -nitrogenado con completa regio- y diastereoselectividad, y un 75% ee (Esquema 3.24). Este exceso enantiomérico, aunque inferior al de casos anteriores, es bueno en el contexto de las adiciones enantioselectivas a iminas alifáticas.

Esquema 3.24

A fin de estudiar el efecto de la sustitución en la posición  $\alpha$  del sililoxidieno, se evaluó el acetal de cetena vinílico **67**, que posee un grupo metilo en dicha posición  $\alpha$ , en la reacción con *N*-(2-tienil)sulfonyl iminas de diferente naturaleza (Esquema 3.25). El primer aspecto destacable fue la superior reactividad que confiere la presencia del sustituyente metilo, aislándose en todos los casos estudiados el correspondiente producto de adición y con muy buenos rendimientos (80-88%) tras 5 h de reacción, un tiempo bastante inferior a las 18-20 horas habituales en el caso del dieno sin sustitución **66**. Los niveles de enantioselectividad fueron bastante homogéneos dentro del intervalo 75-82% ee, resultando ligeramente inferiores en las reacciones que involucran iminas más impedidas estéricamente como la 1-naftil

imina (77% ee) y la 2-naftil imina (75% ee). También resultó sorprendente que en este estudio el valor de inducción asimétrica más elevado se alcanzó con la imina alifática del ciclohexanocarbaldehído (producto **93**, 82% ee).



Esquema 3.25

Para determinar la estereoquímica del doble enlace en los productos **89-93**, se llevó a cabo un experimento de resonancia bidimensional NOESY sobre el compuesto **93**, cuyo espectro se recoge en la Figura 3.11. La presencia de picos de cruce entre los protones del sustituyente metilo en C- $\alpha$  y los H del grupo metileno alílico, así como la ausencia de efecto NOE entre dicho metilo y el protón olefínico en C- $\beta$  resultaron determinantes para confirmar la estereoquímica *E* del doble enlace (Figura 3.10).

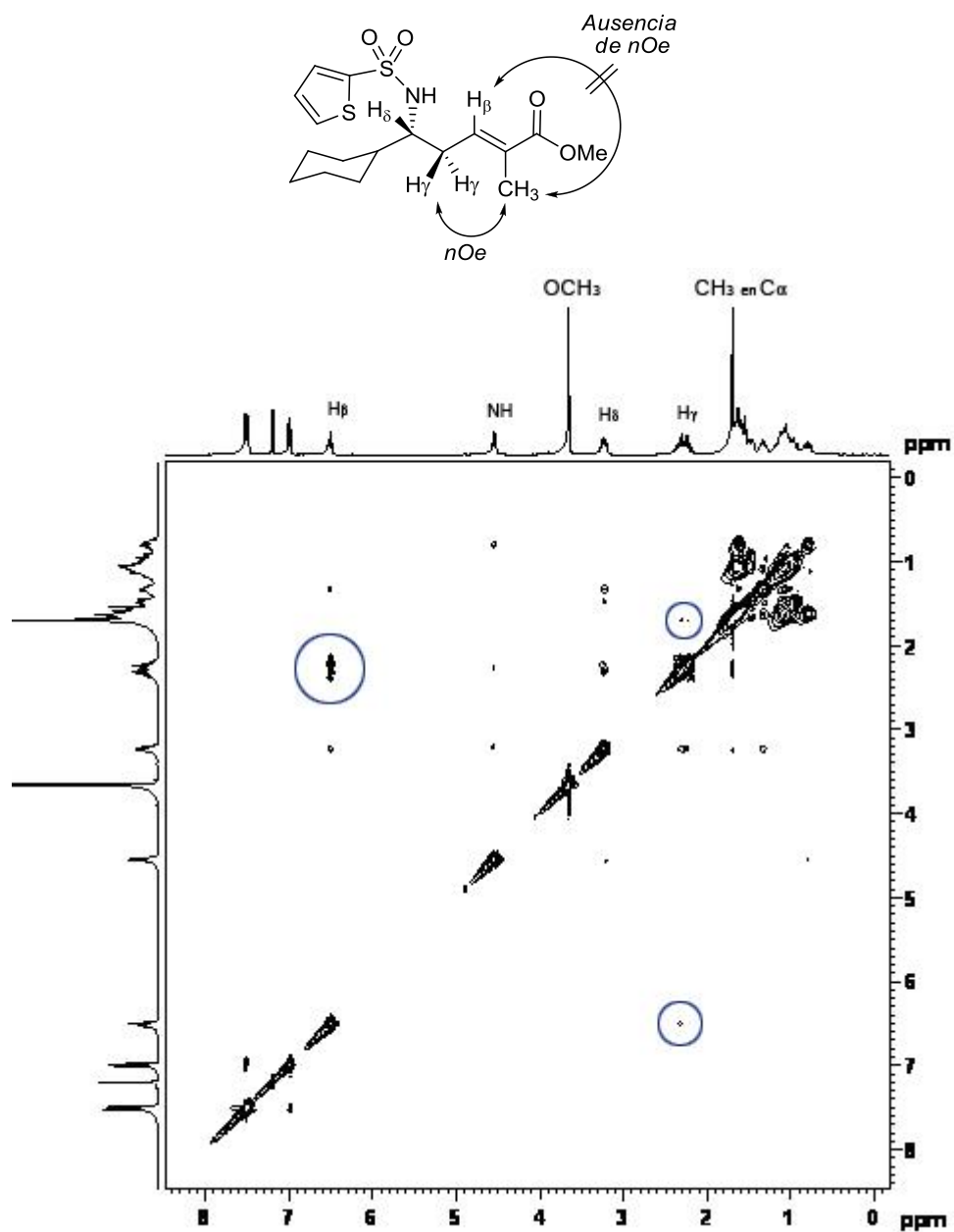
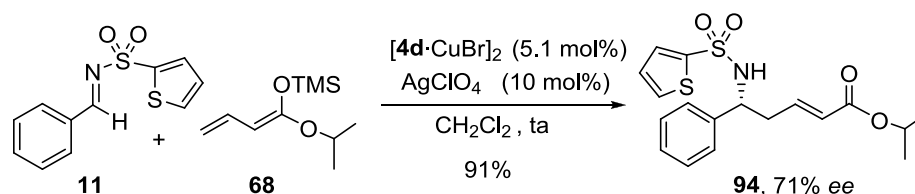


Figura 3.11

Estos resultados nos animaron también a evaluar brevemente la influencia de un grupo alcóxido más voluminoso en el acetal de cetena sililado (Esquema 3.26).

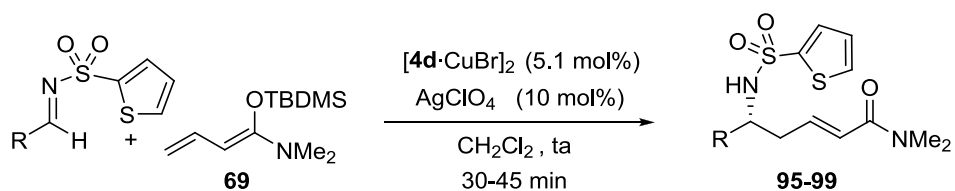
Sin embargo, la reacción de la imina modelo **11** con el dieno **68**, portador de un grupo isopropoxi en C-1, condujo al correspondiente producto de adición vinílica **94** con muy buen rendimiento (91%), pero con una inducción asimétrica del 71% ee, inferior a la obtenida a partir del sililoxidieno metoxi-sustituido **65** (producto **82**, 83% ee).



Esquema 3.26

**b) 1-Sililoxidienos-1-aminosustituídos: Síntesis de derivados de  $\delta$ -aminoamidas- $\alpha,\beta$ -insaturados**

Igualmente interesante era extender esta metodología a la síntesis de derivados de amida  $\alpha,\beta$ -insaturada. Para ello se sometió la dienamina 1-sililoxisustituida **69** a la reacción con diferentes *N*-(2-tienil)sulfonyl iminas, obteniéndose los resultados que se recogen en la Tabla 3.4. La reactividad del dieno **69** fue muy superior a la de los dienolatos anteriormente estudiados, completándose en todos los casos la reacción en menos de 30 minutos para dar los productos de adición y con muy elevado rendimiento (84-92%). Sin embargo, y lamentablemente, los productos de reacción se obtuvieron en forma racémica independientemente de la sustitución en la imina.

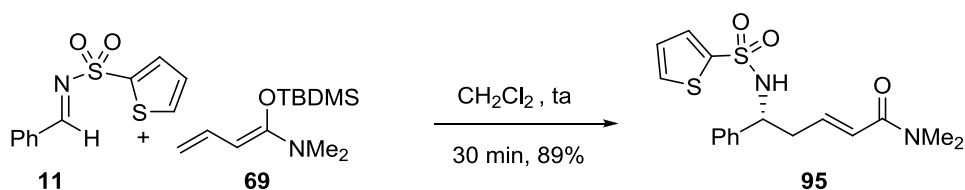
Tabla 3.3: Síntesis de amidas- $\delta$ -amino  $\alpha,\beta$ -insaturadas

R	Imina	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>11</b>	<b>95</b>	92	0
2-Naftilo	<b>28</b>	<b>96</b>	92	0
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>61</b>	<b>97</b>	84	0
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	<b>34</b>	<b>98</b>	89	0
<i>i</i> Pr	<b>65</b>	<b>99</b>	87	0

a) En producto puro tras purificación cromatográfica

b) Determinado por HPLC (la columna quiral utilizada se detalla en cada caso en la Parte Experimental)

Sospechando que esta nula inducción asimétrica podría deberse a que la elevada nucleofilia del sililoxidieno **69** podría inducir la reacción de Mannich viníloga sin requerir la presencia del catalizador ácido de Lewis, se llevó a cabo la reacción de la imina **11** con el dieno **69** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente en ausencia de catalizador (Esquema 3.27). Los resultados obtenidos confirmaron nuestras sospechas al completarse la reacción en un tiempo similar al de la reacción presuntamente catalizada por complejos Fesulphos·Cu<sup>I</sup>.



Esquema 3.27

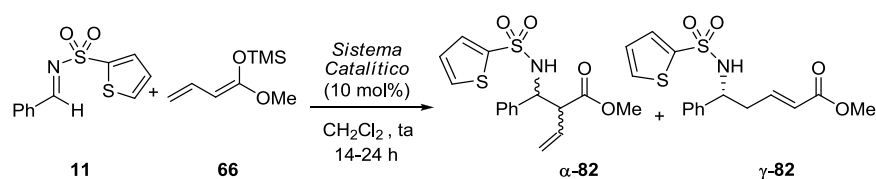
### 3.5.4 Comparación del sistema catalítico Fesulphos·Cu<sup>I</sup>/AgClO<sub>4</sub> con otros sistemas ácidos de Lewis

Los buenos resultados obtenidos en la reacción de dienolatos sililados acíclicos con *N*-(2-tienil)sulfonyl iminas superaron nuestras expectativas iniciales (teniendo especialmente en cuenta la ausencia total de precedentes bibliográficos sobre la reacción de Mannich viníloga catalítica asimétrica con este tipo de pronucleófilos). Intrigados por la duda de si los buenos niveles de reactividad, completa γ-

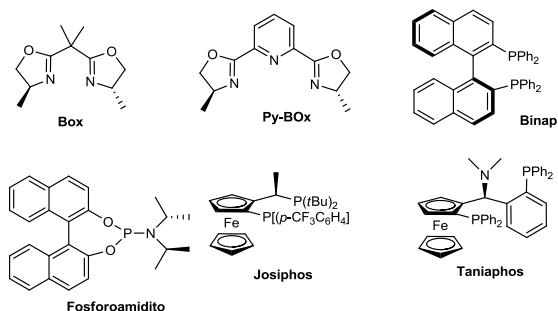


regioselectividad y *E*-diastereoselectividad, así como la elevada inducción asimétrica eran fácilmente alcanzables con otros sistemas ácidos de Lewis (quirales o aquirales), llevamos a cabo un estudio de la reacción de la imina **11** con el acetal de cetena vinílogo **65** empleando sistemas catalíticos de uso común en reacciones catalíticas asimétricas. Los resultados recogidos en la Tabla 3.4 hablan por sí mismos y explican la ausencia de precedentes bibliográficos. La reacción con otros sistemas catalíticos de muy distinta naturaleza resultó ser muy poco selectiva, estando plagada de bajas conversiones, regioselectividades  $\alpha$ ,  $\gamma$  insuficientes y/o excesos enantioméricos mediocres.

**Tabla 3.4:** Evaluación de distintos catalizadores en la reacción Mannich viníloga



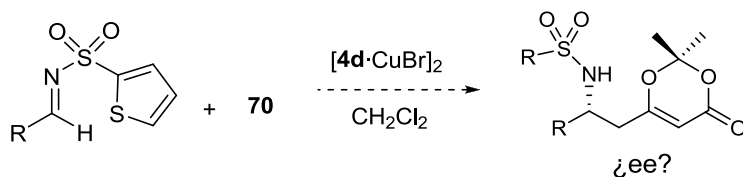
Entrada	Metal	Ligando	Conversión (%)	Relación $\alpha/\gamma$	ee
1	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$	(R)-BINAP	16	24:76	--
2	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$	Fosforoamidito	4	--:--	--
3	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$	Taniaphos	67	--:100	45
4	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$	Josiphos	47	33:67	53
5	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Box	--	--:--	--
6	$\text{Ni}(\text{ClO}_4)$	(R)-BINAP	10	20:80	--
7	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	Py-Box	--	--:--	--
8	$\text{AgClO}_4$	(R)-BINAP	38	79:21	--
9	$\text{Ni}(\text{ClO}_4)$	--	15	--:100	--
10	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	--	15	--:100	--
11	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	--	23	18:82	--
12	$\text{AgClO}_4$	--	87	86:14	--
13	$\text{AgPF}_6$	--	80	71:29	--
14	$\text{AgOTf}$	--	94	65:35	--
15	TMS-OTf	--	46	62:38	--



### 3.5.5 Reacción de Mannich viníloga con sililoxideinos cíclicos

La posibilidad de que un mismo sistema catalítico resultara altamente eficaz en la reacción de Mannich viníloga asimétrica tanto con dienolatos sililados acíclicos como cíclicos era muy atractiva y carecía de precedentes bibliográficos. Por esta

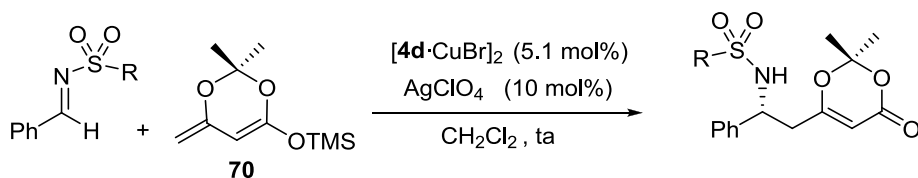




Esquema 3.28

Inspirándonos en estos trabajos, decidimos explorar el dieno **70** en nuestra reacción de Mannich vinílica, que conduciría a derivados nitrogenados muy interesantes dada la multitud de alcaloides biológicamente activos con agrupación  $\delta$ -amino- $\beta$ -cetocarbonilo. Para ello, sometimos dicho dieno a la reacción con distintas *N*-(2-tienil)sulfonyl iminas en presencia de cantidades catalíticas del complejo  $[\text{4d}\cdot\text{CuBr}]_2$  en combinación con  $\text{AgClO}_4$  (10 mol%) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente. Dado que la naturaleza de este dieno era completamente diferente a la de los anteriores, decidimos evaluar de nuevo el efecto del grupo sulfonilo sobre el nitrógeno imínico. La Tabla 3.5 recoge los resultados obtenidos de este estudio comparativo y refleja claramente la superioridad de la *N*-(2-tienil)sulfonyl imina frente al derivado *N*-tosilado y al resto de heteroarilsulfonyl iminas estudiadas. Sin embargo, a pesar de proporcionar el producto deseado con muy buen rendimiento (88%), el nivel de enantioselectividad en estas condiciones fue modesto (60% ee, entrada 4).

Tabla 3.5: Estudio de la sustitución en el nitrógeno imínico

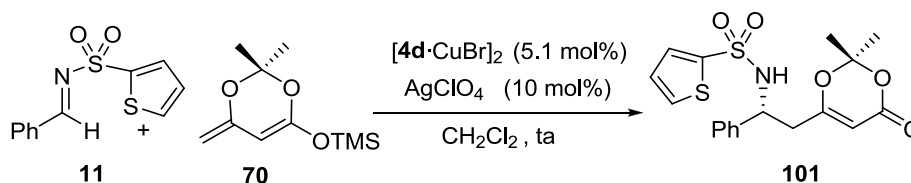


Entrada	R	Imina	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>6</b>	2	<b>100</b>	39	53
2	8-quinolino	<b>9</b>	24	--	--	--
3	2-piridilo	<b>10</b>	24	--	--	--
4	2-tienilo	<b>11</b>	45 min	<b>101</b>	88	60

a) En producto puro tras purificación cromatográfica

b) Determinado por HPLC (la columna quiral utilizada se detalla en cada caso en la Parte Experimental)

Por otra parte, un pequeño barrido de disolventes para ver si podíamos mejorar esta inducción asimétrica resultó infructuoso. Como se refleja en el Esquema 3.28, la reacción transcurre rápidamente (30-45 min) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o DCE, ambos con un 60% ee, mientras que en disolventes polares como CH<sub>3</sub>CN o THF no tiene lugar la reacción.



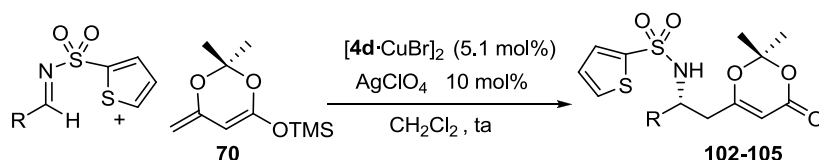
Disolvente	Tiempo	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	30 min	91	60
tolueno	24 horas	25	57
CH <sub>3</sub> CN	24 horas	NR	NR
THF	24 horas	NR	NR
1,2 DCE	45 min	87	60

a) En producto puro tras purificación cromatográfica

b) Determinado por HPLC (Chiralpak IA, hexano:isopropanol 90:10 F= 0.6 mL/min)

**Esquema 3.29**

A pesar de no poder superar este nivel tan modesto de enantiocontrol, decidimos enfrentar el dieno **70** a diferentes iminas con objeto de evaluar cómo se ve afectada la inducción asimétrica con la sustitución en el sustrato imínico (Esquema 3.30). En los tres nuevos casos estudiados se obtuvo limpiamente el correspondiente producto de adición y con completa regioselectividad y excesos enantioméricos entre el 50% y el 70% ee, exceptuando el caso de la imina derivada del 1-naftaldehído (**26**) que condujo al producto de adición **105** con un 73% de rendimiento y un 90% ee.



R	Imina	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>11</b>	<b>101</b>	79	60
<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23</b>	<b>102</b>	71	67
<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>25</b>	<b>103</b>	61	50
1-Naftilo	<b>26</b>	<b>104</b>	73	90

a) Rendimiento tras purificación cromatográfica

b) Medido mediante HPLC (Chiralpak IA, hexano:isopropanol 90:10  
F= 0.6 mL/min)

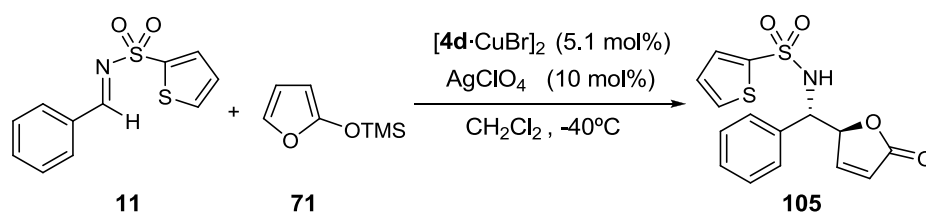
Esquema 3.30

#### b) Trimetilsililoxifuranos: síntesis de γ-butenolidas δ-aminoalquil-sustituidas

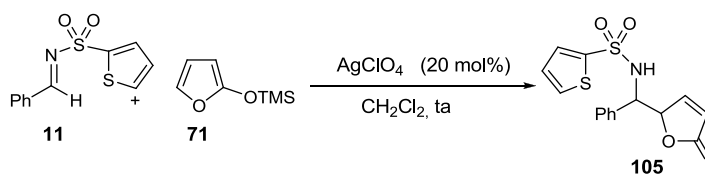
Como ha quedado reflejado en la introducción de este capítulo, otra familia de dienos cíclicos muy interesantes que ya ha sido explorada en la reacción de Mannich viníloga catalítica asimétrica son los 2-sililoxifuranos, cuya reacción con iminas conduce a la formación de γ-butenolidas-γ-aminoalquiladas. Iniciamos nuestro estudio enfrentando la imina modelo del benzaldehído **11** al 1-trimetilsililoxifurano **71** (2.5 equiv), que es comercialmente asequible, en las

condiciones habituales de reacción. La reacción transcurrió rápidamente a temperatura ambiente, desapareciendo el sustrato de partida **11** tras 40 minutos. En estas condiciones se obtuvo el producto de adición **105** como una mezcla de diastereoisómeros *anti/sin* 82:12 con un rendimiento del 80% y una buena inducción asimétrica para el diastereoisómero mayoritario *anti*-**105** (Tabla 3.6, entrada 1, 83% ee). Animados por estos resultados, decidimos bajar la temperatura de la reacción para incrementar los niveles de diastereo- y enantiocontrol (Tabla 3.6). r. Como era de esperar, el descenso de temperatura repercutió negativamente en la velocidad de reacción, aumentando considerablemente los tiempos de reacción. Por el contrario, mucho menor resultó el aumento de la diastereo- o la enantioselectividad del proceso, que sólo empezó a ser significativa a partir de  $-20^{\circ}\text{C}$ . Los mejores resultados se obtuvieron a  $-40^{\circ}\text{C}$  (85% rdto y 88% ee, entrada 4). A  $-78^{\circ}\text{C}$  el tiempo de reacción se prolonga hasta las 16 horas sin observarse mejora alguna en el control estereoquímico.<sup>215</sup>

**Tabla 3.6:** Estudio del efecto de la temperatura



215. A efectos de estudios de HPLC, el compuesto racémico ( $\pm$ )-**105** se preparó mediante reacción de la imina **11** con el enolato sililado **65** correspondiente catalizada por  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (20 mol%) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 17 horas.



Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo	<i>anti:syn</i> <sup>a</sup>	Rdto (%)	<i>ee<sub>anti</sub></i> (%) <sup>b</sup>
1	25	40 min	82:18	89	83
2	0	2 horas	83:17	84	83
3	-20	5 horas	89:11	80	85
4	-40	7 horas	93:7	85	88
5	-78	16 horas	93:7	82	88

a) Determinado por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción

b) Determinado por HPLC en el diastereoisómero mayoritario *anti*-**105**

Para la deducción de la estructura del producto de reacción **105**, también se emplearon experimentos de resonancia magnética nuclear bidimensionales de tipo <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY (Figura 3.12).



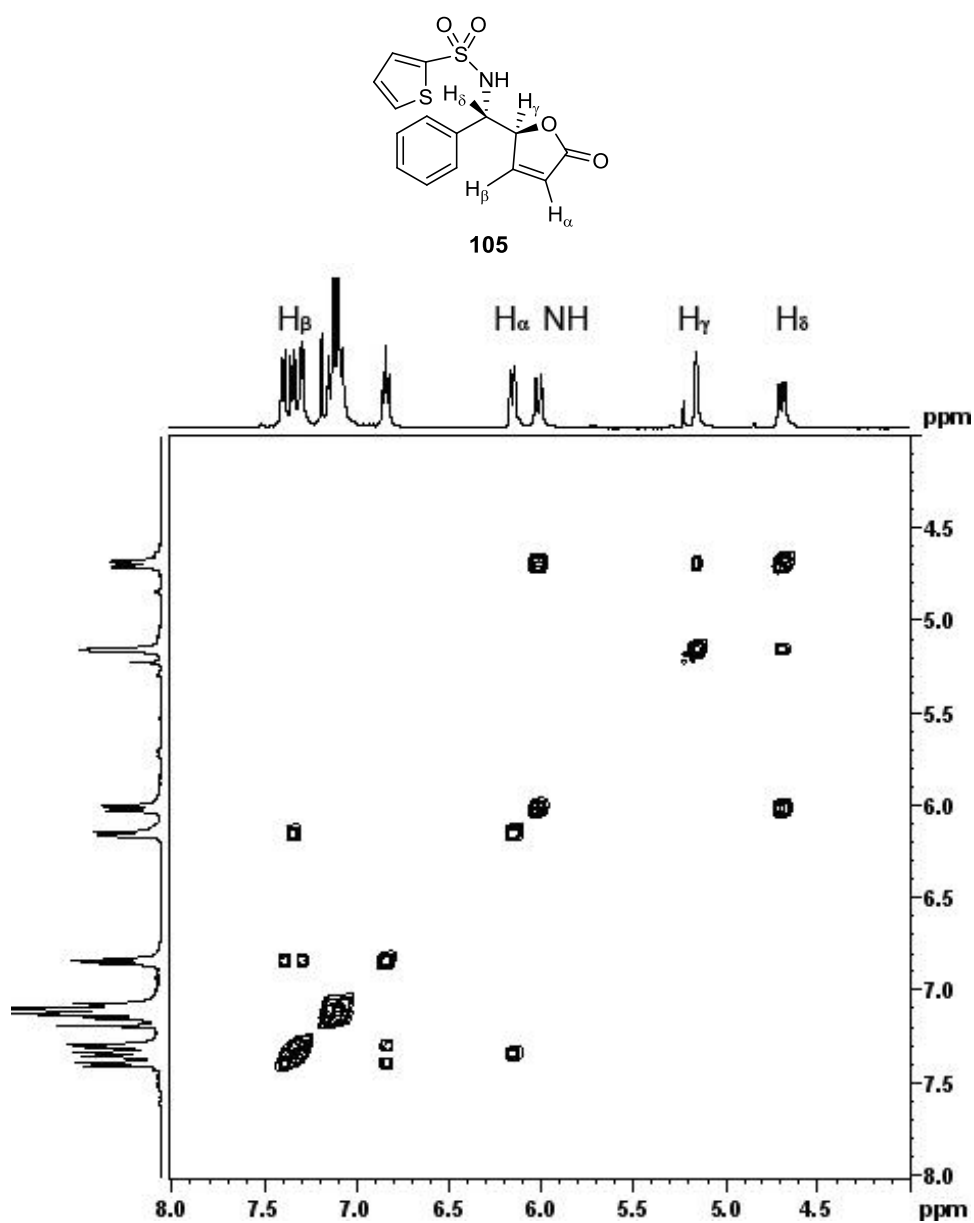
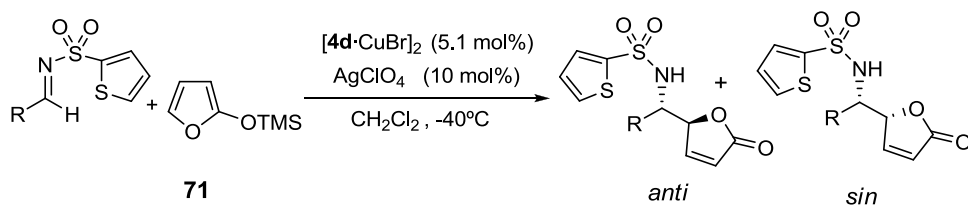


Figura 3.12

Una vez fijada la temperatura óptima, se trataron una serie de iminas derivadas de aldehídos aromáticos en las condiciones optimizadas de reacción (Tabla 3.7). Con independencia de la sustitución con grupos dadores (entrada 3) o

atractores (entrada 2) de electrones, incluso el empleo de iminas más congestionadas estéricamente (entrada 4) se obtuvieron en todos los casos niveles elevados de diastereoselectividad (*anti/sin*= 81:19-93:7) y muy buenos excesos enantioméricos para el diastereoisómero *anti* (típicamente próximos al 90% ee).

**Tabla 3.7:** Evaluación de distintas *N*-(2-tienil)sulfonyl iminas con el dieno **71**



Entrada	R	Imina	<i>anti/sin</i> <sup>a</sup>	Producto	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <i>anti</i> <sup>c</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>11</b>	93:7	<b>105</b>	85	88-(99) <sup>d</sup>
2	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>58</b>	90:10	<b>106</b>	87	90
3	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23</b>	81:19	<b>107</b>	79	94
4	2-Naft	<b>27</b>	93:7	<b>108</b>	84	89

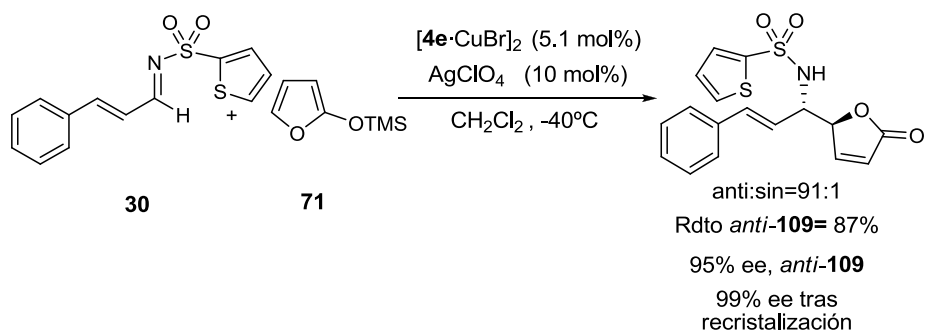
a) Medido por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción

b) Rendimiento en el isómero *anti* tras purificación cromatográfica

c) Determinado por HPLC (la columna y el eluyente se detallan para cada caso en la Parte Experimental)

d) Medido tras recristalización simple  $CH_2Cl_2/n$ -hexano

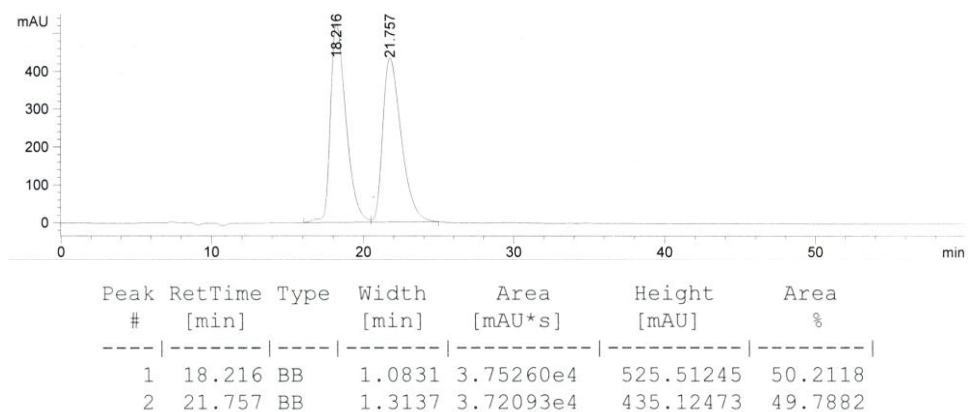
Cuando la imina  $\alpha,\beta$ -insaturada **30** se sometió a idénticas condiciones de reacción se obtuvo exclusivamente el producto de adición 1,2 con elevada *anti*-diastereoselectividad (*anti/sin*=91:9) y excelente enantiocontrol (95% ee para el aducto *anti*, Esquema 3.31). El producto *anti*-**109** resulta muy atractivo desde un punto de vista sintético ya que posee dos dobles enlaces que pueden ser funcionalizados selectivamente dada su diferente naturaleza electrónica. Por este motivo se sometió a una recristalización de  $CH_2Cl_2$ -hexano obteniéndose diastereoisoméricamente y enantioméricamente puro (*anti/sin*= >98/<2, 99% ee).



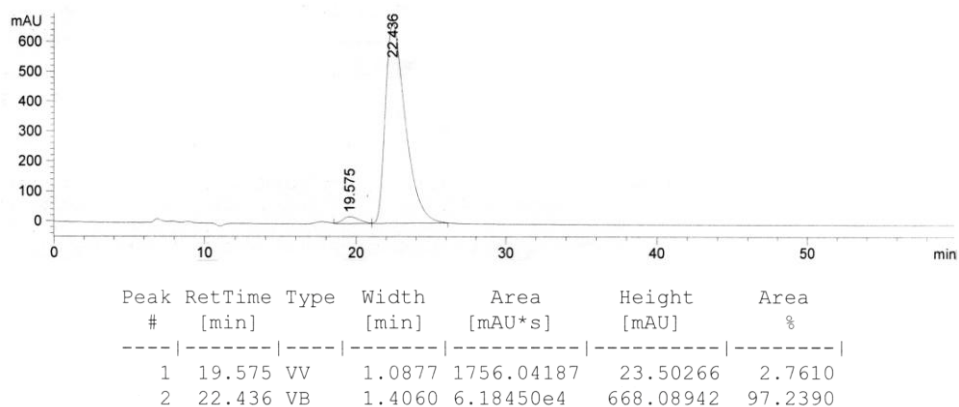
Esquema 3.31

La Figura 3.13 recoge los cromatogramas de HPLC quiral correspondientes al producto racémico ( $\pm$ )-*anti*-**109**, obtenido en ausencia de ligando quiral (a), el producto (+)-*anti*-**110** obtenido en las condiciones optimizadas tras purificación cromatográfica (b) y el producto obtenido tras recristalización (c).

(a) HPLC de ( $\pm$ )-*anti* **109**



(b) HPLC de (+)-*anti* 109 obtenido en la reacción catalizada por [4d CuBr]<sub>2</sub>/AgClO<sub>4</sub>



(c) HPLC de (+)-*anti* 109, obtenido por cristalización

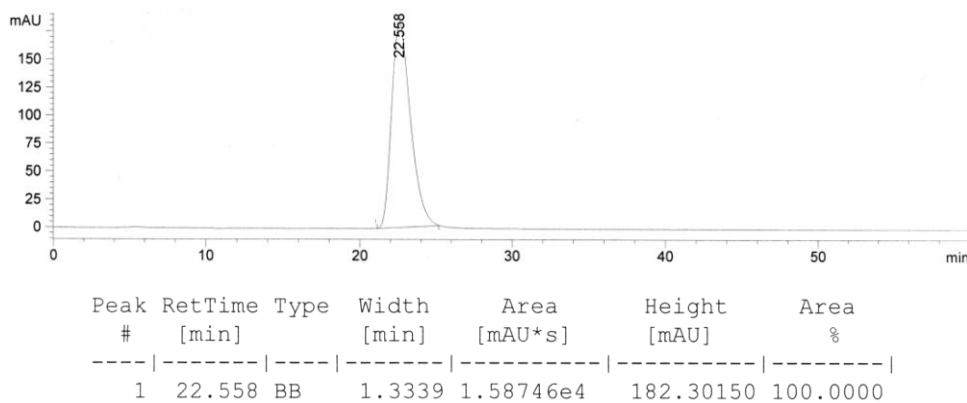
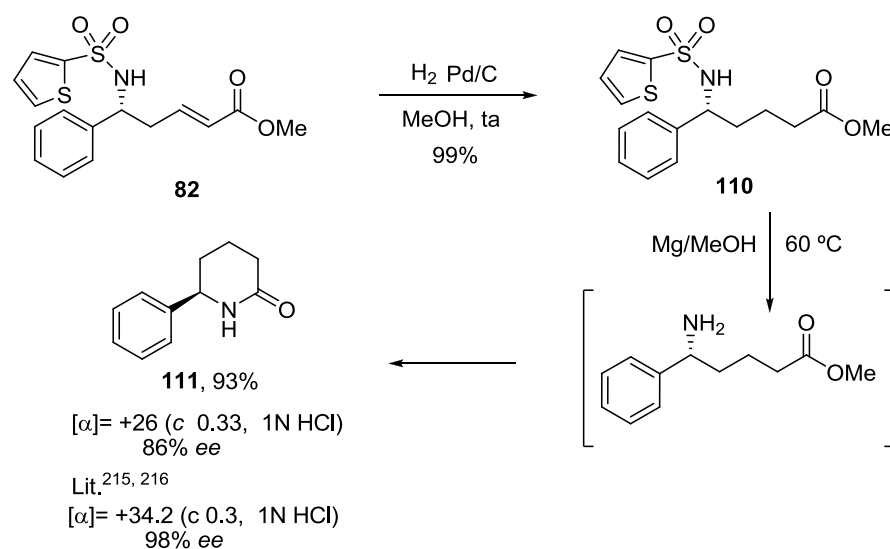


Figura 3.13

### 3.6. ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL MEDIANTE CORRELACIÓN QUÍMICA

Con objeto de demostrar el potencial sintético de los aductos de la reacción de Mannich vivíloga obtenidos, así como de establecer de forma inequívoca la configuración absoluta y relativa de los mismos, procedimos a su transformación en derivados conocidos de piperidona.

La transformación de los derivados de  $\delta$ -amino éster  $\alpha,\beta$ -insaturados en las correspondientes 6-aryl-2-piperidonas se llevó a cabo fácilmente mediante una secuencia de dos etapas consistente en una hidrogenación catalítica del doble enlace seguido de la desprotección del grupo *N*-(2-tienil)sulfonilo (Esquema 3.32). De este modo, la hidrogenación de **82** con  $H_2$  (1 atm) en presencia de una cantidad catalítica de Pd/C en MeOH a temperatura ambiente se completó en 1 hora, obteniéndose puro y con rendimiento cuantitativo el producto **110**. La desprotección del grupo amino se logró en condiciones muy similares a las previamente empleadas en los aductos Mannich, es decir, por tratamiento con magnesio (10 equiv) de una muestra de **111** en MeOH y posterior calefacción a 60 °C. En estas condiciones la amina libre así obtenida experimenta “in situ” la reacción de ciclación a la correspondiente lactama **111**, que se aisló con un 93% de rendimiento tras purificación cromatográfica (Esquema 3.32).

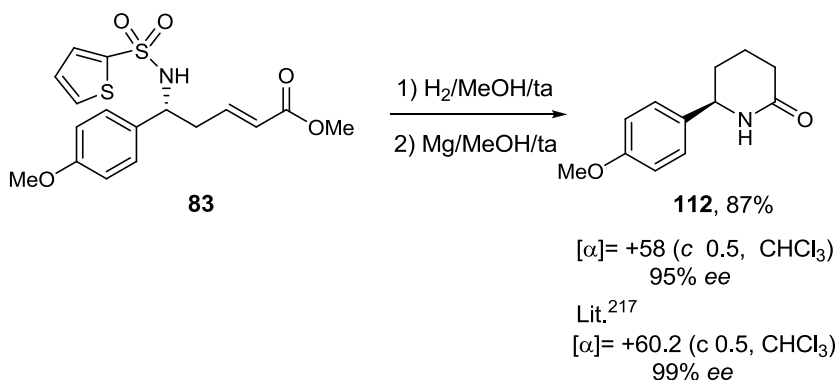


Esquema 3.32

Este producto **111** (con un 86% ee) presentó un valor de rotación óptica ( $\alpha_D = +26$ , c 0.33) del mismo signo y referible al descrito para este mismo producto con

un 98% ee ( $\alpha_D = +34.2$ , c 0.3)<sup>216,217</sup> lo que sirvió para confirmar la configuración (*R*) del centro estereogénico en C-5 del producto Mannich vinílogo **82**.

De forma análoga, el compuesto **83** se sometió a la misma secuencia hidrogenación-desprotección, en este caso sin aislar el intermedio hidrogenado, obteniéndose la 6-(*p*-metoxi)fenil-2-piperidona **112** con un 87% de rendimiento para las dos etapas (Esquema 3.33). Igualmente esta transformación permitió confirmar la configuración absoluta (*R*) del producto obtenido por comparación de su poder rotatorio con el previamente descrito en la bibliografía<sup>218</sup> (Esquema 3.33)



Esquema 3.33

Por último, esta doble secuencia se extendió a los derivados de  $\gamma$ -butenolidas  $\gamma$ -aminoalquiladas resultantes de la reacción de Mannich viníloga de 2-trimetilsililoxifurano. Esta reacción es sintéticamente muy interesante ya que conduce a derivados 6-aryl-5-hidroxi-2-piperidonas en las que la configuración en sus centros estereogénicos 5(*S*),6(*S*)-*cis* viene determinada por la configuración de los sustratos de partida (Esquema 3.34). Así, la hidrogenación del compuesto **105** en las condiciones habituales condujo a la butirolactona **113** con rendimiento cuantitativo. La desulfonilación reductora de **113** con Mg, en este caso a

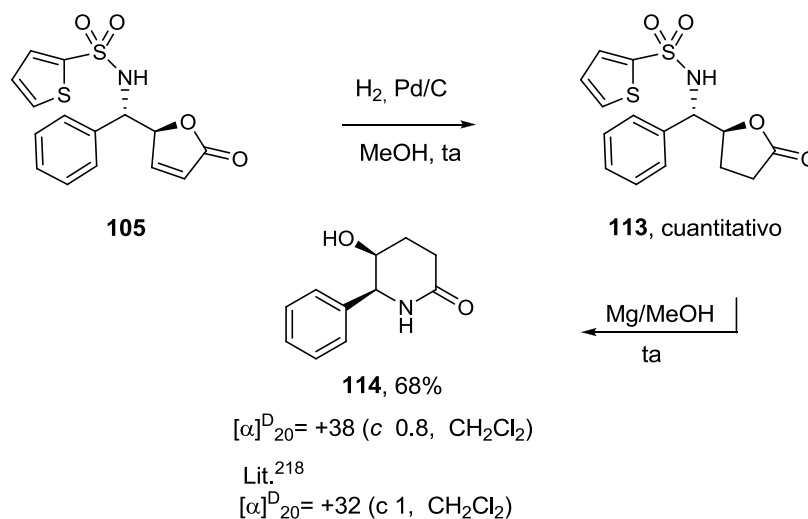
216. Davis, F. A.; Scewcsyk, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5951.

217. Shechter, H.; Kira, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3087.

218. Stephane, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Pierre, G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2473.

temperatura ambiente, condujo directamente a la hidroxipiperidona **114** con buen rendimiento (68%)

La comparación del valor de rotación óptica de este compuesto con el descrito para el mismo compuesto conocido<sup>219</sup> permitió establecer la configuración absoluta de los dos estereocentros creados.



Esquema 3.34

### 3.7- MODELO MECANÍSTICO

Varios grupos investigadores han llevado a cabo estudios mecanísticos sobre la reacción aldólica vinílica de Mukaiyama promovida con catálisis organometálica a fin de determinar el origen de la regio y enantioselectividad del proceso. En las propuestas mecanísticas planteados por Carreira<sup>213</sup> y Campagne<sup>220</sup> se postula la

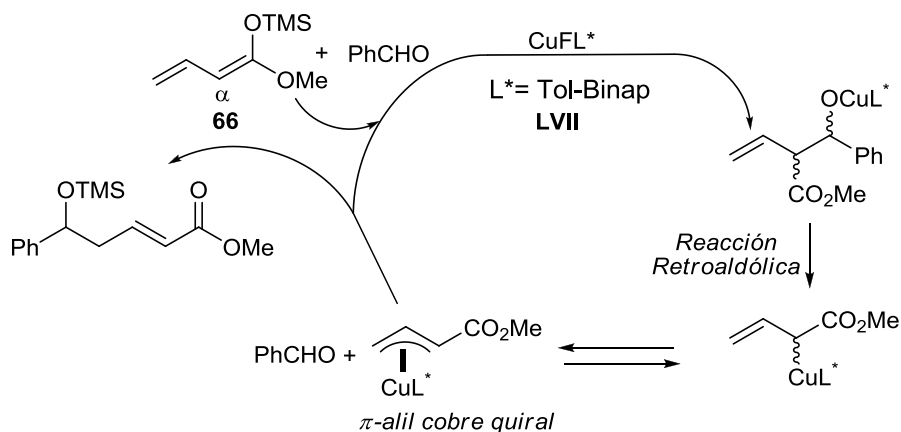
219. Yoon, Y.-J.; Joo, J.-E.; Lee, K.-Y.; Kim, Y.-H.; Oh, C.-Y.; Ham, W.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 739.

212. a) Singer, R.; Carreira, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12360. b) Krüger, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 120, 837. c) Pagenkopf, B. L.; Krüger, J.; Stojanovic, A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3124.

220. a) Boucard, V.; Broustal, G.; Campagne, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 225. b) Bazán-Tejeda, B.; Bluet, G.; Broustal, G.; Campagne, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8358. c) Moreaux, X.; Bazán-Tejeda, B.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7288. d) Bluet, G.; Campagne, J.-M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4293.

participación de enolatos de cobre(I) como especies claves en la obtención de elevadas enantioselectividades en contraposición a la activación del aldehído. En nuestro caso, era interesante constatar la posible naturaleza dual del catalizador para activar a la imina (mediante el modo de coordinación del complejo LXXV mostrado en la Figura 2.15, pág. 102) así como la posibilidad de formar enolatos de cobre(I).

En la propuesta aportada por el grupo de Campagne, el curso mecanístico del a reacción transcurre a través de dos pasos secuenciales: el primero, una reacción aldólica por la posición  $\alpha$  del dieno **66**, seguida de una transposición para conducir al producto lineal vinílico (Figura 3.14). La transposición, consistente en una reacción retroaldólica, conduce a la especie  $\Pi$ -alil cobre planteada como especie catalíticamente activa.

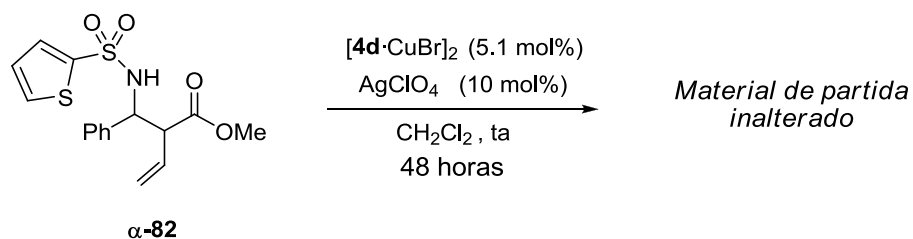


**Figura 3.14.** Propuesta mecanística de Campagne para la reacción aldólica vinílica

Decidimos llevar a cabo un experimento con intención de aportar información sobre la posibilidad de que nuestra reacción siguiese el mismo curso mecanístico. Para tal fin, sometimos al producto previamente aislado  **$\alpha$ -82** a las condiciones de catálisis del sistema  $\text{Fesulphos}\cdot\text{Cu}^{\text{I}}$ . Tras formar el complejo catiónico mediante agitación de  $[\mathbf{4d}\cdot\text{CuBr}]_2$  (5.1 mol%) en presencia de  $\text{AgClO}_4$  (10 mol%) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se adicionó una disolución del compuesto racémico  **$\alpha$ -82** (Esquema 3.35). La reacción se mantuvo en agitación durante 48 horas a temperatura ambiente, tras las cuales



se recupero el mismo producto  **$\alpha$ -82** sin detectarse ninguna variación en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción. Este dato nos sirvió para desestimar que nuestro sistema catalítico pudiese tener un modo de funcionamiento similar al catalizador desarrollado por Campagne [ $\text{CuF}\cdot\text{Tol-Binap}$  (**LVII**)].



Esquema 3.35

El mecanismo propuesto por Carreira (Figura 3.15) implica también la formación de un dienolato de cobre(I) generado a partir de sales de cobre(I) y el ligando Tol-Binap (**LVII**) en el medio de reacción. La participación de un metaloenolato como intermedio clave en el ciclo catalítico se soporta sobre datos químicos y espectroscópicos. El progreso de la reacción fue seguido mediante espectroscopía IR (ReactIR) y la significativa variación en las frecuencias del dieno **70** ( $1671\text{ cm}^{-1}$  en el dieno **70**,  $1690$  y  $1550\text{ cm}^{-1}$  en el metaloenolato) fue atribuida a la coordinación del metal al dieno.

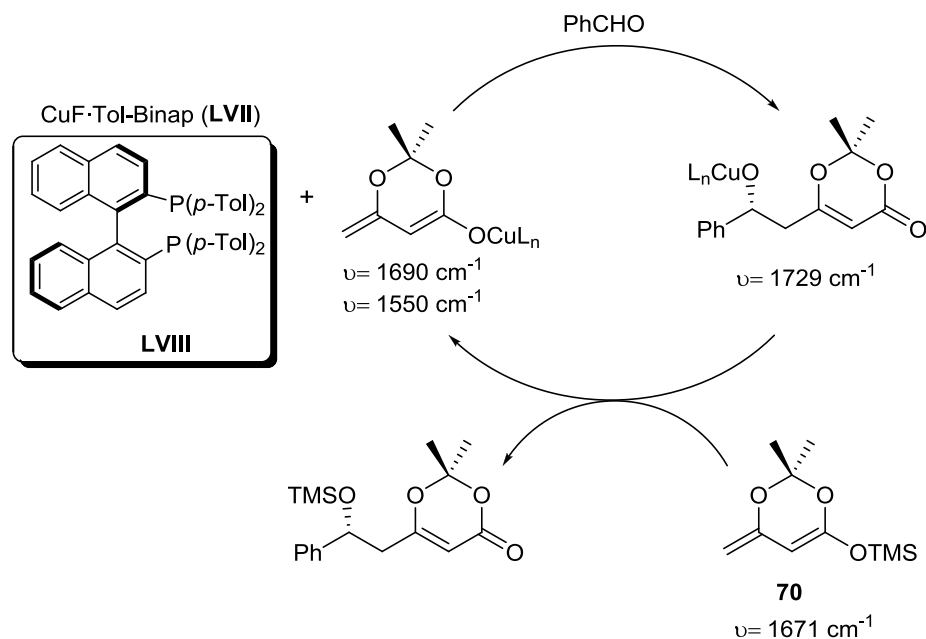


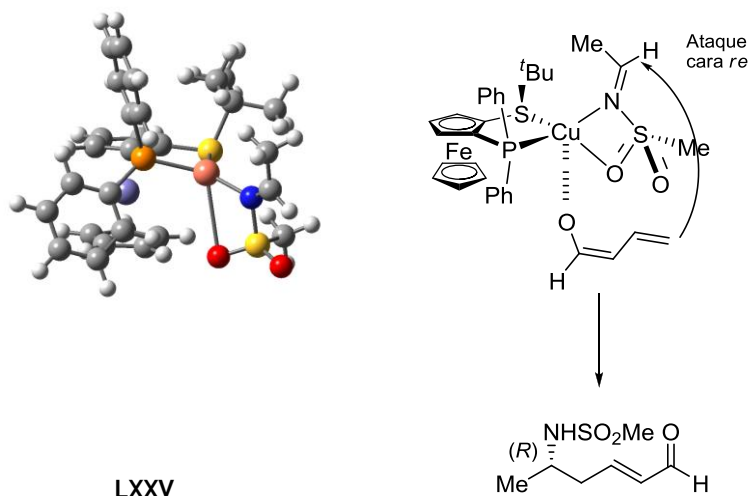
Figura 3.15. Propuesta mecanística de Carreira

Para intentar detectar el presunto enolato de cobre(I) en nuestra reacción, llevamos a cabo algunos intentos de seguir el curso de la reacción mediante  $^1\text{H}$  RMN. La reacción modelo entre la imina **11** y el dieno **65** con cantidades estequiométricas de catalizador  $\text{Fesulphos} \cdot \text{Cu}^{\text{I}}$  se preparó según las condiciones típicas en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  dentro de un tubo de resonancia. Los resultados y la poca información extraída de estos análisis no aportó ninguna luz sobre la posible formación del enolato de  $\text{Fesulphos} \cdot \text{Cu}^{\text{I}}$ .

Ninguno de los experimentos llevados a cabo para detectar la presencia de un enolato de cobre en nuestra reacción ofreció evidencias al respecto. Estos resultados dejan abierta la posibilidad de la activación de la imina por parte del ácido de Lewis quiral como posible mecanismo de la reacción Mannich viníloga catalítica asimétrica detallada en este capítulo.

Teniendo en cuenta que la configuración absoluta encontrada en los productos Mannich viníloga (configuración *R*) es del mismo signo que la de los productos Mannich del capítulo 2, la coordinación de la imina al complejo  $\text{Fesulphos} \cdot \text{Cu}^+$

(Figura 3.16) y el ataque del dienolato sililado por la cara menos congestionada estéricamente podría explicar la configuración absoluta del nuevo estereocentro.



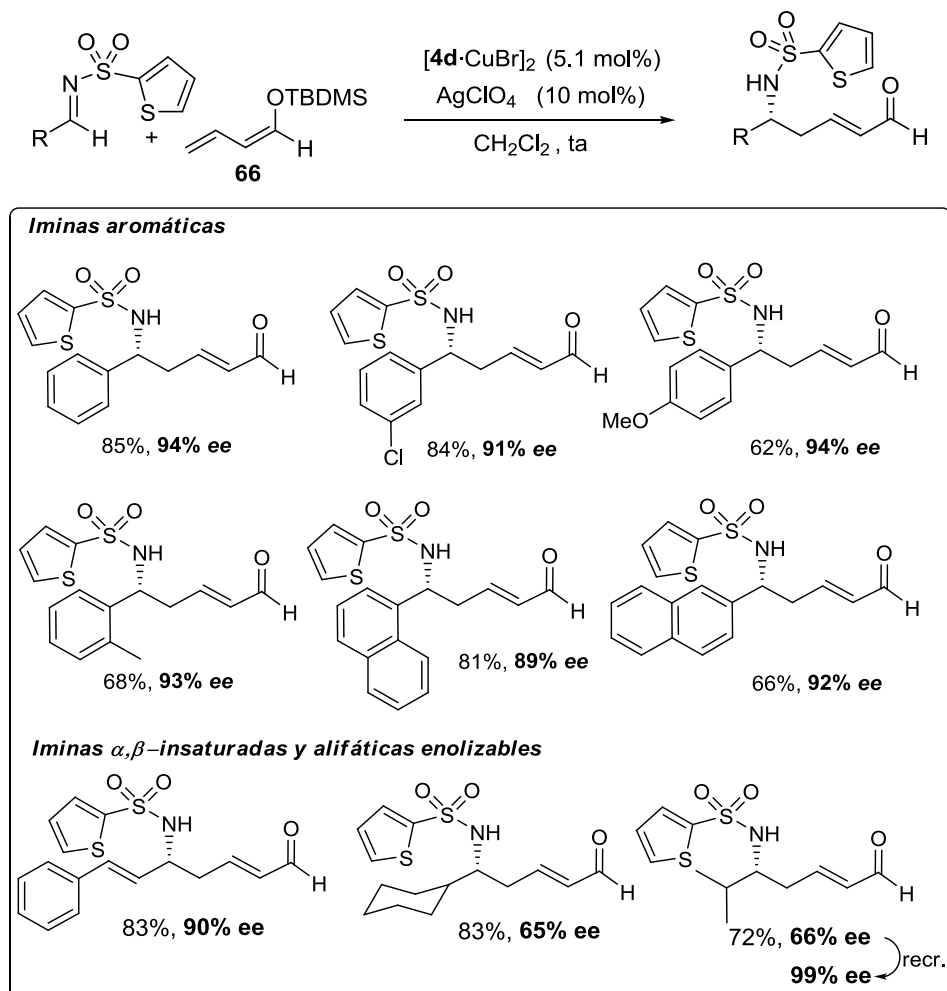
**Figura 3.16.** Propuesta mecanística para la reacción Mannich vinílica enantioselectiva catalizada por complejos Fesulphos- $\text{Cu}^+$

### 3.8- CONCLUSIONES

Se ha extendido la aplicación de los complejos Fesulphos- $\text{Cu}^I$  a la adición de dienolatos sililados a iminas. Este proceso conduce a derivados carbonílicos  $\delta$ -amino- $\alpha,\beta$ -insaturados con buenos rendimientos, completa *E* diastereoselectividad y elevado enantiocontrol (normalmente 80-94% *ee*). La completa selectividad y del dienolato sililado se consigue gracias a la presencia de un grupo 2-tienilsulfonilo sobre el nitrógeno imínico, mientras que la elevada inducción asimétrica se debe al empleo de un catalizador basado en especies catiónicas generadas “in situ” a partir de complejos de  $\text{Cu}^I$  de ligandos Fesulphos.

1) El amplio alcance estructural que presenta la reacción tanto en cuanto a la naturaleza del sustrato imínico como en cuanto a la naturaleza del dienolato sililado dota a la metodología de un carácter muy general (Esquema 3.36). La reacción del dieno modelo **66** bajo catálisis del sistema Fesulphos- $\text{Cu}^I$  tolera una gran variedad de *N*-(2-tienil)sulfonil iminas aromáticas con diferente patrón de

sustitución (*orto*-, *meta*-, y *para*-) y naturaleza electrónica (sustituyentes dadores y atractores de electrones), incluyendo iminas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e iminas alifáticas enolizables, conduciendo a los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados con enantioselectividades del orden del 90% ee.



Esquema 3.36

2) La generalidad estructural en cuanto al pronucleófilo es bastante amplia: El sistema catalítico resultó también altamente eficaz en la reacción de enolatos sililados derivados de ésteres. La compatibilidad de este dienolato con iminas de

naturaleza aromática, heteroaromática, iminas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e iminas alifáticas enolizables permitió el acceso a ésteres  $\delta$ -amino- $\alpha,\beta$ -insaturados con prácticamente exclusiva selectividad y en el dieno, completa diastereoselectividad *E* en la olefina y excesos enantioméricos elevados (78-95% ee, Figura 3.17).

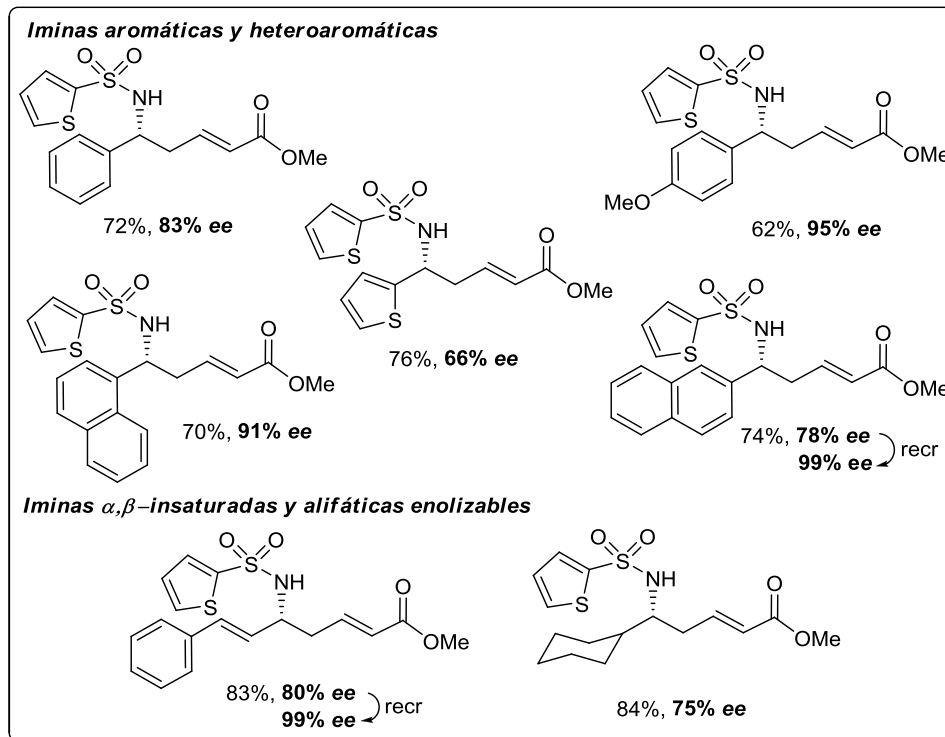


Figura 3.17

La metodología resultó ser también compatible con dienolatos siliados derivados de ésteres sustituidos en la posición  $\alpha$  con un grupo metilo, resultando sensiblemente más reactivo que el dieno que no presenta dicha sustitución (5 horas frente a las 12-14 del dienolato sin sustituir). Los ésteres  $\alpha$ -metil- $\alpha,\beta$ -insaturados se aislaron con completa selectividad y con total diastereoselectividad *E* en la olefina, si bien los excesos enantioméricos fueron ligeramente inferiores con respecto a los de los ésteres sin sustitución (Figura 3.18). Complementariamente, un dieno con diferente sustitución en el grupo alcoxi (portador de la agrupación más voluminosa *isopropoxi*-) condujo al correspondiente éster  $\alpha,\beta$ -insaturado con

niveles similares de selectividad y enantioselectividad (75% ee) que los derivados  $\alpha$ -metil sustituidos.

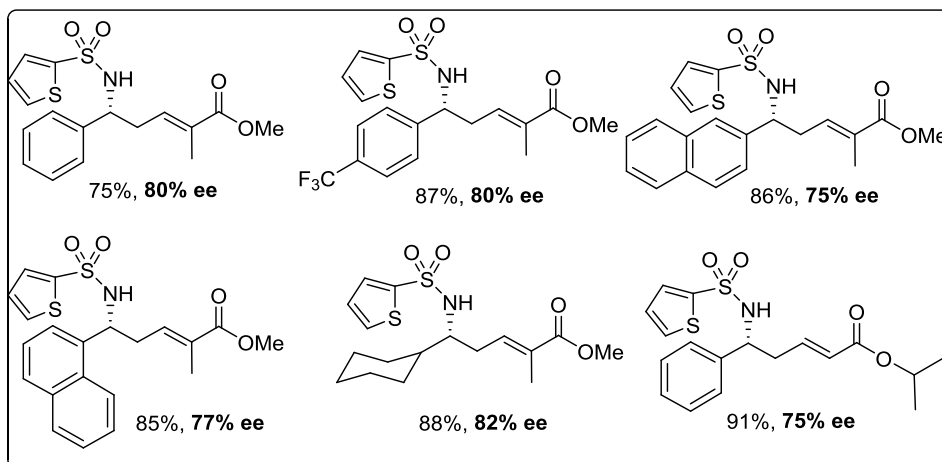


Figura 3.18

3) La versatilidad de la metodología permite el uso de dienolatos sililados cíclicos. El 1-trimetilsililoxifurano reaccionó eficientemente con *N*-(2-tienil)sulfonyl iminas de distinta naturaleza estereolectrónica a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  para conducir a derivados de 5-aminoalquil-furanonas con altos rendimientos, notables excesos diastereoisoméricos sin/anti: 90:10 y buenas enantioselectividades para el diastereoisómero *anti* (Figura 3.19, 89-95% ee).

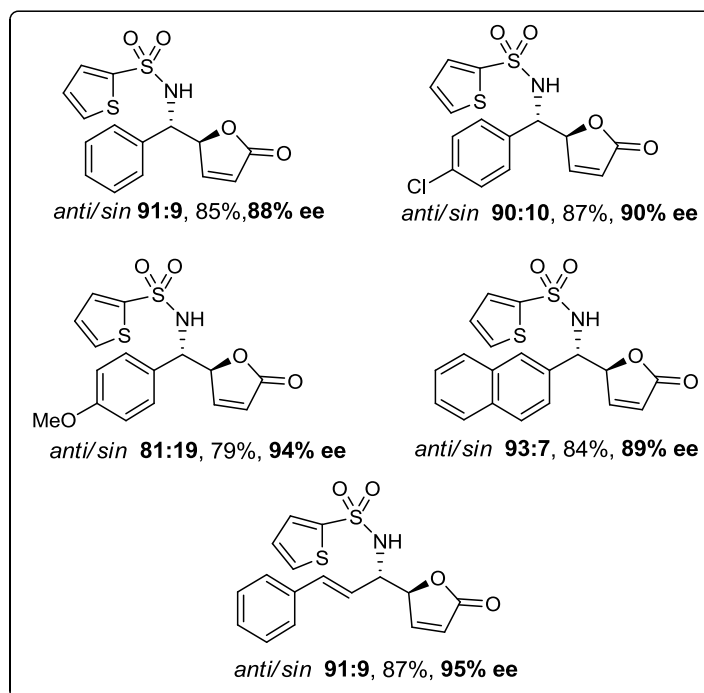
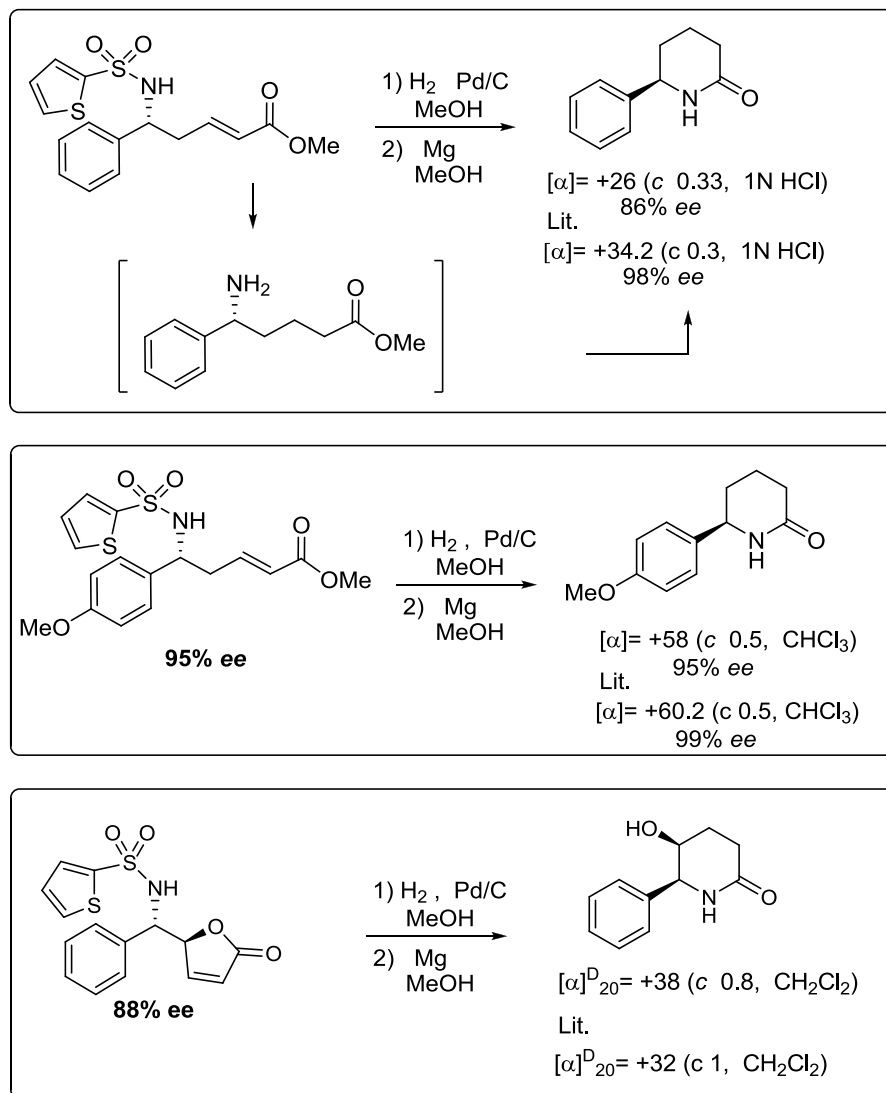


Figura 3.19

5) A fin de ilustrar la aplicabilidad práctica y determinar la configuración absoluta por correlación química, los aductos Mannich viníloga se transformaron en derivados conocidos con estructura 6-*aryl*-2-piperidona y 6-*aryl*-5-hidroxi-2-piperidona. Esta transformación implica una secuencia de dos etapas: hidrogenación catalítica del doble enlace y desprotección del grupo *N*-(2-tienil)sulfonilo. Ambos procesos transcurren con buenos rendimientos, obteniéndose directamente las correspondientes lactamas a partir de las aminas libres acíclicas. La reacción de desprotección va acompañada de la ciclación espontánea en el medio de reacción para proporcionar con buenos rendimientos las correspondientes 6-*aryl*-piperidonas enantioenriquecidas (Esquema 3.37).

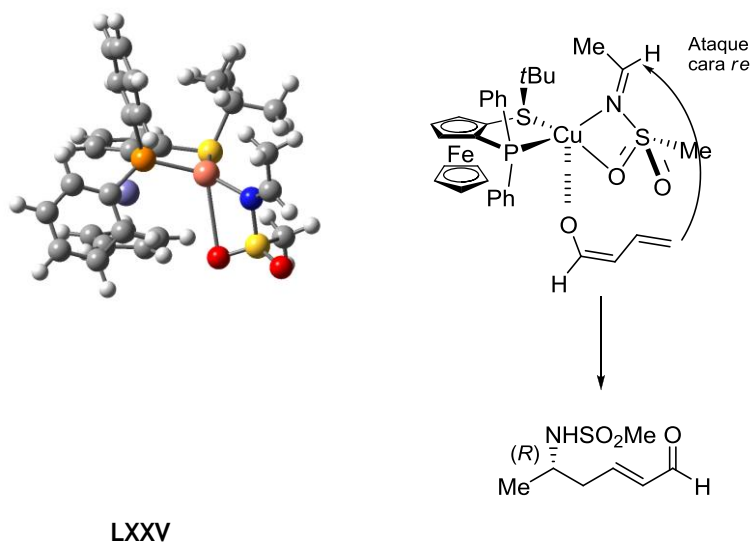


Esquema 3.37

6) Los intentos por detectar un dienolato quiral de cobre(I) como posible especie responsable de la elevada enantioselectividad resultaron infructuosos. Al igual que en la reacción de Mannich, la formación de los complejos intermedios Fesulphos-Cu-sulfonyl imina con coordinación N,O podría ser responsables del elevado



enantiocontrol observado. De este modo se justificaría la configuración de los compuestos  $\delta$ -amino carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.



Esquema 3.38



## **CAPÍTULO 4:**

### **Parte experimental**



## A. TÉCNICAS GENERALES

### Cromatografía

#### *Cromatografía en capa fina*

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado mediante cromatografía en capa fina usando cromatofolios de aluminio con gel de sílice en su superficie (*Merck-60* 230-400 mesh) de 0.2 mm de espesor. El revelado de las placas se ha llevado a cabo empleando un visor con longitudes de onda de 225 y 365 nm respectivamente y a continuación con disoluciones convencionales de ácido fosfomolibdico o  $\text{KMnO}_4$ .

#### *Cromatografía en columna*

La purificación de los compuestos mediante cromatografía *flash* se ha efectuado con gel de sílice (*Merck-60* 230-400 mesh ASTM). En caso de emplear sílice neutralizada, ésta se preparó mediante agitación de la sílice con una mezcla de trietilamina-AcOEt durante dos horas a temperatura ambiente. El filtrado y posterior lavado de la sílice con hexano y éter etílico proporciona la sílice neutralizada que puede conservarse así hasta su uso. El eluyente se indica en cada caso, así como las proporciones relativas de eluyente en volumen/volumen.

#### *Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)*

Los excesos enantioméricos (*ee*) se han determinado en un aparato *Agilent 1100* empleando hexano e isopropanol como fase móvil. La separación se consigue usando columnas de fase estacionaria quiral *Daicel Chiralpack AD, AS-H, OJ-H, IA* o *Chiralcel OD*. El flujo (mL/min) y la proporciones relativas de eluyentes también se detallan para cada caso. Las eluciones se han llevado a cabo a temperatura ambiente en todos los casos.

### Puntos de fusión

Los puntos de fusión (P. f.) se han medido en un aparato *Gallenkamp* en tubos capilares abiertos.

### Rotaciones específicas

Los valores de rotación óptica ( $[\alpha]_D$ ) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro *Perkin Elmer 241C*. Para cada caso, se indica la concentración de la muestra (mg/mL) y el disolvente de registro.

### Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia magnética nuclear tanto de protón como de carbono ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN respectivamente) en disolución se han realizado a temperatura ambiente en un equipo *Bruker AC-300* (300 y 75 MHz respectivamente). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm, tomando como referencia el disolvente empleado en cada caso: (7.26 y 77 ppm para  $\text{CDCl}_3$ , 3.31 y 49.0 para  $\text{CD}_3\text{OD}$  y 2.05 y 29.9 para acetona- $\text{d}_6$ ).

Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), q (quintete), sext (sextuplete), sept (septuplete), etc.

### Espectrometría de masas

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro *Hewlett-Packard HP-5985* usando como técnicas de ionización FAB, impacto electrónico (IE) y electrospray (ESI).

### Análisis Elemental

Los análisis elementales se han realizado con un analizador *Perkin-Elmer serie II 2400 CHN* en el servicio interdepartamental de investigación de la Universidad Autónoma de Madrid.

## B. DISOLVENTES, REACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCIÓN

### Disolventes

Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones bajo atmosfera inerte (argón o N<sub>2</sub>) se secaron y almacenaron sobre tamiz molecular 3 ó 4 Å, según el caso. El tamiz molecular se activó previamente mediante calefacción con un microondas doméstico (500 W, 2 min) y posterior secado a presión reducida. Este proceso se repite hasta tres veces para asegurar el secado del tamiz. Los disolventes así secados, se dejaron reposar en presencia del tamiz molecular una semana antes de su utilización.

### Reactivos

Los reactivos se utilizaron directamente y sin purificación previa, excepto en el caso del TMSCl que se destiló sobre CaH inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones comerciales de *n*-butillitio y *t*-butillitio (2.5 M y 1.7 M, respectivamente) se valoraron antes de su uso empleando *N*-pivaloil-*o*-toluidina como indicador.<sup>221</sup> La *activación del magnesio* se llevó a cabo mediante flameado a vacío durante 2 horas. Este magnesio activado se empleó en las reacciones de desprotección del grupo 2-tienilsulfonamido junto con cristales de lodo en cantidades catalíticas.

La preparación del complejo Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub><sup>222</sup> se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito a continuación: Sobre una suspensión de Cu<sub>2</sub>O (2.00 g, 14.0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (40 mL) se añade una disolución acuosa de HClO<sub>4</sub> al 70% en porciones de 1 mL (volumen total 5 mL).<sup>223</sup> Tras media hora en agitación, el sólido

---

221. Suffert, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509.

222. Kubas, G. J. *Inorg. Synth.* 1979, Vol XIX, p. 90.

223. Cabe destacar que la reacción es muy exotérmica y que la reacción requiere el uso de HClO<sub>4</sub> de la concentración indicada. Disoluciones más diluídas del ácido dieron lugar a restos de Cu<sub>2</sub>O sin reaccionar.

formado se filtra en caliente y se recrystaliza de Et<sub>2</sub>O, obteniéndose [Cu(CH<sub>3</sub>CN)ClO<sub>4</sub>] como un sólido blanco<sup>224</sup> (4.12g, 79%).

Los compuestos racémicos para su análisis por HPLC con fase estacionaria quiral se prepararon empleando cantidades catalíticas (10-20 mlo%) de las sales metálicas AgClO<sub>4</sub> y en algunos casos con Cu(OTf)<sub>2</sub>.

### Condiciones de reacción

Salvo en los casos en que se indique, las reacciones se han llevado a cabo empleando disolventes anhidros y atmósfera de argón o nitrógeno.

El término “*proceso estándar de aislamiento*” se refiere a la adición de un volumen de agua a la reacción. Tras la separación de la fase orgánica y el lavado de la fase acuosa con un disolvente orgánico (típicamente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o AcOEt), el secado conjunto de las fracciones orgánicas con MgSO<sub>4</sub> o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la eliminación del disolvente a presión reducida en un rotavapor.

---

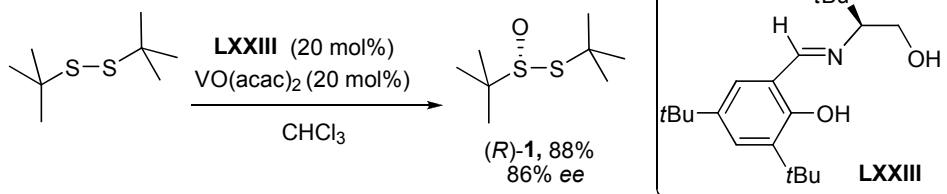
224. En un principio, se observa que el sólido presenta cierta coloración azulada debido a la presencia de impurezas de Cu(II). La recrystalización del sólido permite eliminar los restos de dichas sales.



#### 4.1. SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS 1-SULFENIL-2-FOSFINOFERROCENOS; FESULPHOS

##### 4.1.1 Síntesis de *tert*-butilsulfinilferroceno (2)

##### (*R*)-*tert*-Butanotiosulfinato de *tert*-butilo (1)<sup>141</sup>



Sobre un cristalizador de 200 mm de diámetro se añade VO(acac)<sub>2</sub> (331 mg, 1.25 mmol), el ligando quiral LVXIII<sup>225</sup> (434 mg, 1.30 mmol), CHCl<sub>3</sub> (440 mL) y una barra agitadora de 5 mm de longitud. La disolución azul verdosa resultante, se agita durante 10 min a temperatura ambiente y se añade sucesivamente *tert*-butildisulfuro (89 g, 0.5 mol) y una disolución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (65 mL) enfriada a 0 °C, de manera que la temperatura de la mezcla de reacción no aumente de forma significativa. La agitación, que debe ser lo más rápida posible pero con precaución de no romper la interfase,<sup>226</sup> se mantiene durante 40 h. Transcurrido ese tiempo el color de la fase orgánica cambia de marrón oscuro a amarillo y el de la fase acuosa de amarillo a naranja. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de NaCl (40 mL) y, tras el *proceso estándar de aislamiento*, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), obteniéndose el tiosulfinato 1 como un aceite incoloro; rendimiento: 94 g (88%).

141. a) Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Organic Synthesis* **2005**, 82, 157. b) Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1317. c) Blum, S. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 150. d) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8011. e) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9913.

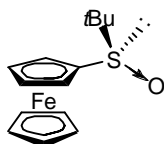
225. Bolm, C.; Bienewald, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2640.

226. Estas condiciones experimentales son determinantes para el resultado satisfactorio de la reacción.

HPLC: ee = 86%. Daicel Chiralpak AS, [*n*-hexano:*i*-PrOH 97/3, flujo 1 ml/min, 254 nm, tiempos de retención: (*R*)- 1  $t_R$  = 6.5 min, (*S*)- 1  $t_R$  = 7.9 min].

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.56 (s, 9H, *t*BuSO), 1.38 (s, 9H, *t*Bu).

**(*R*)-*tert*-Butilsulfinilferroceno (2)**<sup>57</sup>



Sobre una disolución de ferroceno (3.01 g, 16.18 mmol) en THF (7.5 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona gota a gota una disolución 1.7 M de *t*-BuLi en pentano (9.8 mL, 16.66 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 20 min a 0 °C y se diluye con pentano seco (25 mL). Sobre la disolución resultante se añade una disolución de (*R*)-*tert*-butanotiosulfonato de *tert*-butilo (*R*)-1 (1.55 g, 7.97 mmol, ee = 87%) en pentano (5 mL). Tras una hora y media de agitación a 0 °C se añade una disolución saturada de NaCl (20 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento*, el residuo se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 2:1) obteniéndose (*R*)-2 como un sólido amarillo anaranjado con una riqueza enantiomérica de 86%; rdt: 1.83 g (78%). Una recristalización simple en hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) conduce al compuesto (*R*)-2 de forma enantioméricamente pura (>99% ee); rendimiento: 1.0 g (64%).

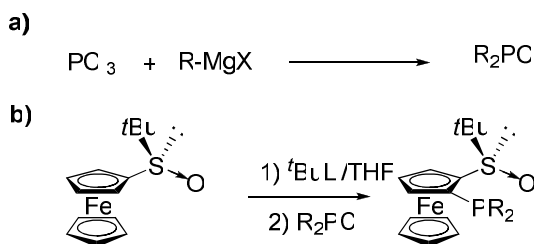
HPLC: ee > 99%. Daicel Chiracel OD, *n*-hexano/*i*-PrOH 98/2, flujo 0.7 ml/min, 254 nm, tiempos de retención: (*R*)- 2  $t_R$  = 19.3 min, (*S*)- 2  $t_R$  = 24 min.

P. f. 150-151 °C. Lit P. f.<sup>57a</sup> 149-150 °C.

$[\alpha]_D^{20}$  = -355 (c 0.50,  $\text{CHCl}_3$ ), >99% ee.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.68 (s, 1H, Cp-H), 4.45-4.20 (m, 8H, Cp-H, Cp'-H), 1.12 (s, 9H, *t*Bu).

57. a) Riant, O.; Argouarch, G.; Guillaneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3511. b) Rebière, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 568. c) Lagneau, N. M.; Chen, Y.; Robben, P. M.; Sin, H. -S.; Tasaku, K.; Chen, J.-S.; Robinson, P. D.; Hua, D. H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 7301.

4.1.2 Síntesis de 1-*terc*-butilsulfinil-2-fosfinoferrocenosa) Síntesis de clorofosfinas  $\text{R}_2\text{PCl}$ <sup>96</sup>Procedimiento general para la síntesis de clorofosfinas diarílicas<sup>227</sup> ( $\text{R}_2\text{PCl}$ )<sup>228</sup>

Sobre una disolución de  $\text{PCl}_3$  (3.0 mL, 32 mmol) en THF (20 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  se añade lentamente (a lo largo de 40 min) una disolución del correspondiente reactivo de Grignard 1M en THF, previamente formado a partir de Mg (2.14 g, 89 mmol) y una disolución del bromuro de arilo (80 mmol) en THF (80 mL) a reflujo de THF. Una vez concluida la adición, se deja alcanzar la temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y se añade pentano (50 mL). Las sales formadas se filtran sobre Celita® y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo resultante, correspondiente al  $\text{R}_2\text{PCl}$  se usa en la siguiente reacción sin mayor purificación.<sup>229</sup>

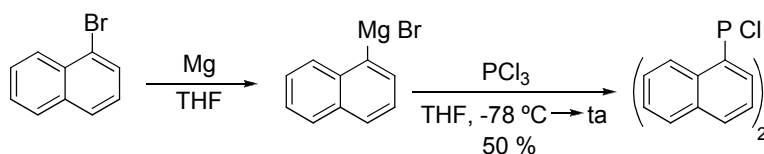
96. Para la preparación de clorofosfinas, véase; a) Andersen, N. G.; McDonald, R.; Keay, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 263. b) Casalnuovo, A. L.; RajanBabú, T. V.; Ayers, T. A.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9869.

227. Estos cloruros de fosfina presentan una elevada inestabilidad a temperatura ambiente, y especialmente al oxígeno atmosférico, por lo que se sintetizaron inmediatamente antes de su utilización.

228. R= Ph, *o*-Tol y Cy

229. Tanto la bis(1-naftil)clorofosfina como la bis(*o*-tilil)clorofosfina no se pudieron destilar a presión reducida con 0.1 mmHg y a  $T > 220^\circ\text{C}$ .

· Síntesis de la bis(1-naftil)clorofosfina [(1-Naft)<sub>2</sub>PCl]



Sobre una suspensión de Mg (2.14 g, 89 mmol) en THF (70 mL) calentada a reflujo se adiciona una disolución de 1-bromonaftaleno (7.8 mL, 80 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agita a reflujo hasta completa desaparición del Mg (2 horas). Esta mezcla en caliente<sup>230</sup> se adiciona gota a gota *via cánula*<sup>231</sup> sobre una disolución de PCl<sub>3</sub> (3.0 mL, 32 mmol) en THF (20 mL) y enfriada a -78 °C. Una vez concluida la adición se deja alcanzar la temperatura ambiente y se mantiene en agitación 4 horas. Tras este tiempo se elimina el disolvente, a presión reducida (sin llegar a sequedad) y se añade pentano (20 mL). Se filtran las sales precipitadas sobre Celita®, se lava con pentano (2 x 50 mL) y el filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar la fosfina como un líquido amarillo. Rendimiento= 4.1 g, 40%. Debido a su elevada inestabilidad esta fosfina se utilizó directamente en la síntesis del ligando Fesulphos **4e**.

· Síntesis de bis(2-furil)clorofosfina [(2-Fur)<sub>2</sub>PCl]



Se prepara un sistema de dos matraces de dos bocas unidos entre sí por una frita para efectuar una filtración bajo atmósfera inerte. Dicho sistema se purga dos veces con argón. En el matraz inferior se introduce una disolución de PCl<sub>3</sub> (3.0 mL, 32 mmol) en Et<sub>2</sub>O seco (300 mL). Sobre esta mezcla, enfriada a -78 °C se añade

230. El reactivo de Grignard derivado del 1-bromonaftaleno (preparado a la concentración de 1M) precipita a temperatura ambiente.

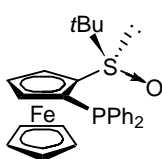
231. Esta cánula se debe mantener caliente a lo largo del proceso de adición, ya que el magnesiano precipita a la concentración de 1M a temperatura ambiente. La adición del reactivo de Grignard se realiza empleando una cánula metálica de un diámetro de 3 mm.

durante 1 hora una disolución 0.8 M de 2-furillitio en Et<sub>2</sub>O (80 mL, 65 mmol).<sup>232</sup> Una vez que se ha completado la adición se eleva la temperatura a -60 °C y la mezcla se agita durante 15 min. Se enfría entonces la reacción a -78 °C y se agita durante 1 hora, dejándose posteriormente alcanzar temperatura ambiente y manteniendo la agitación durante otras 12 h. La mezcla de reacción se filtra bajo presión positiva de argón y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se destila a vacío obteniéndose (2-Fur)<sub>2</sub>PCl como un aceite transparente; rendimiento: 3.3 g (50%); P eb=70-80 °C a 0.1 mm Hg.

### Procedimiento general para la preparación de los sulfóxidos [(R<sub>p</sub>, R)-3]

Sobre una disolución de (R)-2 (0.70 g, 2.41 mmol) en THF (24 mL), bajo atmósfera de argón y a -78 °C, se adiciona una disolución 1.7 M de *t*-BuLi en pentano (2.1 mL, 3.62 mmol). La mezcla resultante se agita a -78 °C durante 1.5 h y se añade la correspondiente clorofosfina (4.10 mmol). La disolución se agita a -78 °C durante 30 min y se adiciona H<sub>2</sub>O (5 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (la proporción de eluyentes se indica en cada caso).

#### (R<sub>p</sub>,R)-1-(*terc*-Butilsulfinil)-2-(difenilfosfino)ferroceno (3a)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del sulfóxido (R)-2 (700 mg, 2.41 mmol) con la clorodifenilfosfina condujo, tras purificación cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt 2:1), a **3a** como un sólido amarillo; rendimiento: 1.07 g (93%).

P. f. 161-164 °C.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -437 (c 0.40, CHCl<sub>3</sub>).

232. La disolución de 2-furil-litio se preparó previamente por tratamiento de una disolución de furano (5.8 mL, 80 mmol) en Et<sub>2</sub>O (48 mL) a -40 °C con una disolución 2.5 M de *n*-BuLi en hexano (26 mL, 65 mmol). La reacción se deja evolucionar durante 2 horas hasta alcanzar 10 °C.

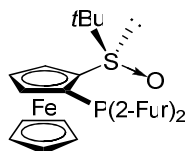
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61-7.52 (m, 2H, Ar), 7.35-7.28 (m, 3H, Ar), 7.27-7.14 (m, 5H, Ar), 4.58 (s, 1H, Cp-H), 4.50 (s, 1H, Cp-H), 4.20 (s, 1H, Cp-H), 4.10 (s, 5H, Cp'-H), 0.98 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.6, 140.4, 138.8, 138.6, 135.8, 135.5, 132.9, 132.7, 129.2, 128.1, 127.9, 127.8, 90.1, 89.8, 76.5, 76.2, 75.3, 75.2, 74.0, 72.5, 71.5, 55.9, 23.7.

EM (IE<sup>+</sup>): 474 ( $\text{M}^+$ , 13), 418 (91), 352 (100), 228 (25), 170 (22).

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FeOPS}$ : C, 65,83; H, 5.74; S, 6.76. Encontrado: C, 65.64; H, 5.78; S, 6.26.

**(*R*<sub>p</sub>,*R*)-1-(*tert*-Butilsulfinil)-2-[bis(2-furil)fosfino]ferroceno (3b)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del sulfóxido (*R*)-2 (700 mg, 2.41 mmol) con la bis(2-furil)clorofosfina<sup>96b</sup> condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 1:4) a **3b** como un sólido amarillo; rendimiento: 671 mg (66%).

P. f. 158-159 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -580$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70 (s, 1H, fur), 7.52 (s, 1H, fur), 6.94-6.90 (m, 1H, fur), 6.65 (s, 1H, fur), 6.42 (s, 1H, fur), 6.27-6.21 (m, 1H, fur), 4.83 (s, 1H, Cp-H), 4.55-4.45 (m, 2H, Cp-H), 4.18 (s, 5H, Cp'-H), 1.00 (s, 9H, *t*Bu).

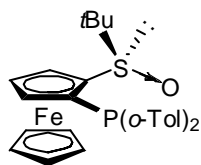
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.7 (d,  $J_{\text{P-C}} = 9.4$  Hz), 152.5 (d,  $J_{\text{P-C}} = 7.3$  Hz), 146.3, 146.2, 121.2 (d,  $J_{\text{P-C}} = 31.4$  Hz), 119.7 (d,  $J_{\text{P-C}} = 27.2$  Hz), 110.5 (d,  $J_{\text{P-C}} = 8.4$  Hz), 110.2 (d,  $J_{\text{P-C}} = 7.3$  Hz), 89.2 (d,  $J_{\text{P-C}} = 22.0$  Hz), 76.6, 72.8 (d,  $J_{\text{P-C}} = 10.5$  Hz), 72.3, 72.2, 71.2, 55.6, 23.1 (d,  $J_{\text{P-C}} = 2.1$  Hz).

EM (APCI<sup>+</sup>, 90V): 455 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 13), 381, 331.

96b. Casalnuovo, A. L.; RajanBabú, T. V.; Ayers, T. A.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869.

**Análisis elemental** calculado para  $C_{22}H_{23}O_3PSFe$ : C, 58.15; H, 5.07; S, 7.05. Encontrado: C, 57.79; H, 4.92; S, 6.80.

**(*R,R*)-1-(*tert*-Butilsulfinil)-2-[bis(2-tolil)fosfino]ferroceno (3c)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del sulfóxido (*R*)-2 (1.50 g, 5.17 mmol) con la bis(2-tolil)clorofosfina<sup>96a</sup> condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 1:4), a **3c** como un sólido amarillo; rendimiento: 2.11 g (81%).

P.f. 164-166 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -575$  (c 0.11,  $CHCl_3$ ).

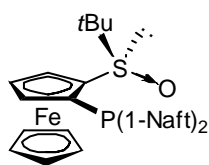
$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.35-690 (m, 8H, Ar), 4.72-4.58 (m, 2H, Cp-H), 4.50 (s, 1H, Cp-H), 4.05 (s, 5H, Cp'-H), 3.05 (d, 3H,  $J_{P-H} = 1.1$  Hz,  $CH_3$ ), 2.05 (d, 3H,  $J_{P-H} = 1.9$  Hz,  $CH_3$ ), 1.12 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  144 (d,  $J_{P-C} = 32.6$  Hz), 140.7 (d,  $J_{P-C} = 25.1$  Hz), 140.3 (d,  $J_{P-C} = 25.1$  Hz), 137.1 (d,  $J_{P-C} = 13.6$  Hz), 134.5 (d,  $J_{P-C} = 2.1$  Hz), 131.5 (d,  $J_{P-C} = 2.1$  Hz), 130.0 (d,  $J_{P-C} = 3.1$  Hz), 129.9, 129.1, 127.3, 125.4, 124.9, 90.4 (d,  $J_{P-C} = 22.5$  Hz), 76.2, 75.7 (d,  $J_{P-C} = 4.5$  Hz), 73.9 (d,  $J_{P-C} = 4.5$  Hz), 72.6, 71.2, 55.7, 23.7 (d,  $J_{P-C} = 3.0$  Hz), 22.7 (d,  $J_{P-C} = 22.5$  Hz), 21.1 (d,  $J_{P-C} = 22.5$  Hz),

EM (IE<sup>+</sup>): 502 ( $M^+$ , 16), 446 (100), 380 (73), 183 (34), 152 (24), 91 (13), 57 (34).

**Análisis elemental** calculado para  $C_{28}H_{31}OPSFe$ : C, 66.93; H, 6.17. Encontrado: C, 66.71; H, 5.79.

**(*R,R*)-1-(*tert*-Butilsulfinil)-2-[bis(1-naftil)fosfino]ferroceno (3d)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del sulfóxido (*R*)-2 (1.00 g, 3.45 mmol) con la bis(1-naftil)clorofosfina condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano:AcOEt, 1:4), a **3d** como un sólido amarillo; rendimiento: 990 mg (50%).

96a. Andersen, N. G.; McDonald, R.; Keay, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 263.

P. f. >200 °C (descomp).

$[\alpha]_D^{20} = -233$  (c 0.12, CH<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>).

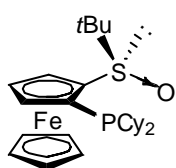
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.78 (t, 1H, J= 8.0 Hz, Ar), 8.05 (dd, 1H, J= 8.0, 3.3 Hz, Ar), 7.90 (d, 1H, J= 8.0 Hz, Ar), 7.86-7.78 (m, 2H, Ar), 7.74 (dd, 1H, J= 8.0, 3.4 Hz, Ar), 7.60 (td, 1H, J= 8.0, 1.0 Hz, Ar), 7.40-7.18 (m, 5H, Ar), 7.12 (ddd, 1H, J= 8.4, 7.1, 1.3 Hz, Ar), 4.72-4.68 (m, 1H, Cp-H), 4.63 (t, 1H, J= 2.6 Hz, Cp-H), 4.49-4.45 (m, 1H, Cp-H), 3.75 (s, 5H, Cp'-H), 1.09 (s, 9H, tBu).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 132.8 (d, J<sub>p-C</sub>= 16.7 Hz), 136.7 (d, J<sub>p-C</sub>= 28.2 Hz), 135.9 (d, J<sub>p-C</sub>= 14.6 Hz), 133.6 (d, J<sub>p-C</sub>= 5.2 Hz), 133.4 (d, J<sub>p-C</sub>= 2.1Hz), 131.0, 129.5, 128.6, 128.5 (d, J<sub>p-C</sub>= 2.1 Hz), 128.2 (d, J<sub>p-C</sub>= 2.1 Hz), 128.0, 127.6, 126.9, 126.8, 126.7, 126.6, 126.2, (d, J<sub>p-C</sub>= 2.1 Hz), 125.8 (d, J<sub>p-C</sub>= 3.3 Hz), 125.1, 124.7, 90.2 (d, J<sub>p-C</sub>= 24.1 Hz), 76.3 (d, J<sub>p-C</sub>= 26.2 Hz), 75.8 (d, J<sub>p-C</sub>= 5.2 Hz), 74.3 (d, J<sub>p-C</sub>= 4.2 Hz), 72.6, 71.1, 55.9, 24.0.

EM (IE<sup>+</sup>): 574 (M<sup>+</sup>,5), 518 (38), 502 (20), 452 (27), 220 (29), 57 (100).

Análisis elemental calculado para C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>FeOPS: C, 71.08; H, 5.40. Encontrado: C, 70.69; H, 5.19.

**(R<sub>p</sub>,R)-1-(*terc*-Butilsulfinil)-2-(diciclohexilfosfino)ferroceno (3e)**

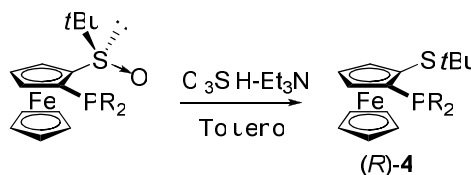


Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar el sulfóxido (R)-2 (1.00 g, 3.45 mmol) con diciclohexilclorofosfina para obtener **3e**. Con objeto de evitar la oxidación del grupo fosfino, el crudo de reacción se empleó inmediatamente sin purificación previa en la síntesis del ligando **4e**.



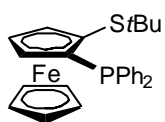
### 4.1.3 Síntesis de 1-*terc*-butilsulfenil-2-fosfinoferrocenos (ligandos *Fesulphos*)

Procedimiento general para la síntesis de los ligandos [(*R*)-4].



Sobre una solución del sulfóxido (*R*<sub>p</sub>, *R*)-3 (1.10 mmol) en tolueno (12 mL) se adicionan sucesivamente Et<sub>3</sub>N (2.3 mL, 16.5 mmol) y Cl<sub>3</sub>SiH (1.1 mL, 11.0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo en un tubo sellado durante 12 horas (temperatura del baño 110 °C). Transcurrido este tiempo, se deja enfriar la reacción y se vierte sobre una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL) y una disolución acuosa NaOH 2N (40 mL) enfriada a 0 °C.<sup>233</sup> La mezcla se agita vigorosamente durante media hora y, tras el proceso *estándar de aislamiento*, el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna para proporcionar (*R*)-4 puro.<sup>234</sup>

#### (*R*)-1-(*terc*-Butilsulfenil)-2-(difenilfosfino)ferroceno (4a)



Siguiendo el procedimiento general, la reducción de **3a** (520 mg, 1.10 mmol) condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 5:1) a **4a** como un sólido naranja; rendimiento: 449 mg (89%).

P. f. 148-149 °C.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -200 (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee > 99%. Daicel Chiracel OD [*n*-hexano/*i*-PrOH 99.8/0.2, flujo 0.5 mL/min, 254 nm, tiempos de retención: (*R*)-**4a** t<sub>R</sub> = 22.0 min, (*S*)-**4a** t<sub>R</sub> = 26.1 min].

233. La adición de la reacción sobre la mezcla básica de dos fases se debe realizar en pequeñas porciones y sobre hielo para evitar el calentamiento de la mezcla.

234. Para los estudios de separación mediante HPLC empleando fase estacionaria quiral también se prepararon muestras racémicas de los ligandos **4** a partir de (±)-**1**. La síntesis de los ligandos racémicos (±)-**4** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento idéntico de *orto*-litiación/fosfinilación de (±)-**3**, a su vez obtenido utilizando el agente sulfonilante racémico (±)-**1** en la reacción con ferrocenillitio. A su vez, el tiosulfonato racémico se preparó mediante oxidación con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

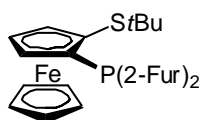
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70-7.55 (m, 2H, Ar), 7.39-7.28 (m, 5H, Ar), 7.27-7.15 (m, 3H, Ar), 4.71-4.67 (m, 1H, Cp-H), 4.47 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz, Cp-H), 4.15-4.12 (m, 1H, Cp-H), 3.98 (s, 5H, Cp'-H), 1.00 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.0 (d,  $J_{\text{P-C}} = 10.5$  Hz), 138.4 (d,  $J_{\text{P-C}} = 9.8$  Hz), 135.2 (d,  $J_{\text{P-C}} = 21.8$ ), 132.9 (d,  $J_{\text{P-C}} = 19.5$  Hz), 128.9, 128.0, 127.9 (d,  $J_{\text{P-C}} = 2.3$  Hz), 127.8 (d,  $J_{\text{P-C}} = 2.3$  Hz), 83.2 (d,  $J_{\text{P-C}} = 33.8$  Hz), 81.0 (d,  $J_{\text{P-C}} = 4.5$  Hz), 80.0 (d,  $J_{\text{P-C}} = 3.0$  Hz), 73.4 (d,  $J_{\text{P-C}} = 4.5$  Hz), 71.5, 70.7, 46.0, 31.0.

EM (IE): 458 ( $\text{M}^+$ , 95), 402 (100), 337 (52), 302 (11), 217 (27), 170 (31), 121 (10).

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FePS}$ : C, 68.17; H, 5.94; S, 7.00. Encontrado: C, 67.78; H, 6.10, S, 6.75.

**(*R*)-1-(*terc*-Butilsulfenil)-2-[bis(2-furil)fosfino]ferroceno (**4b**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reducción de **3b** (670 mg, 1.59 mmol) condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 10:1) a **4b** como un sólido amarillo; rendimiento:

555 mg (86%).

P. f. 104-106 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -389$  ( $c$  0.15,  $\text{CHCl}_3$ ).

HPLC: ee > 99%. Daicel Chiracel OD [*n*-hexano/*i*-PrOH 99.8/0.2, flujo 0.5 mL/min, 254 nm, tiempos de retención: (*R*)-**4b**  $t_{\text{R}} = 12.7$  min, (*S*)-**4b**  $t_{\text{R}} = 18.2$  min].

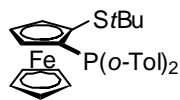
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.75-7.70 (m, 1H, fur), 7.56-7.50 (m, 1H, fur), 6.90 (t, 1H,  $J = 3.0$  Hz, fur), 6.64-6.58 (m, 1H, fur), 6.49-6.42 (m, 1H, fur), 6.32-6.26 (m, 1H, fur), 4.77 (dd, 1H,  $J = 2.8, 1.4$  Hz, Cp-H), 4.61-4.56 (m, 1H, Cp-H), 4.47 (t, 1H,  $J = 2.6$  Hz, Cp-H), 4.00 (s, 5H, Cp'-H), 1.05 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.7 (d,  $J_{\text{P-C}} = 10.5$  Hz), 152.6 (d,  $J_{\text{P-C}} = 12.5$  Hz), 146.6, 146.3, (d,  $J_{\text{P-C}} = 2.1$  Hz), 120.9 (d,  $J_{\text{P-C}} = 29.3$  Hz), 119.4 (d,  $J_{\text{P-C}} = 23.0$  Hz), 110.6 (d,  $J_{\text{P-C}} = 7.3$  Hz), 110.4 (d,  $J_{\text{P-C}} = 6.3$  Hz), 82.8 (d,  $J_{\text{P-C}} = 37.7$  Hz), 79.3 (d,  $J_{\text{P-C}} = 4.2$  Hz), 78.3 (d,  $J_{\text{P-C}} = 9.4$  Hz), 75.1 (d,  $J_{\text{P-C}} = 6.3$  Hz), 71.8, 70.6, 46.0, 30.7.

EM (APCI+, 90V): 439 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ), 371.

**Análisis elemental** calculado para  $C_{22}H_{23}FePS$ : C, 60.27; H, 5.25; S, 7.30. Encontrado: C, 60.13; H, 5.25, S, 6.84.

**(R)-1-(*terc*-Butilsulfenil)-2-[bis(2-tolil)fosfino]ferroceno (4c)**



Siguiendo el procedimiento general, la reducción de **3c** (2.0 g, 3.95 mmol) condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 4:1) a **4c** como un sólido amarillo; rendimiento: 1.93 g (99%).

P. f. 154-155 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -207$  (c 0.13,  $CHCl_3$ ).

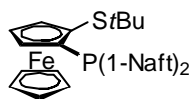
$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.35-6.95 (m, 8H, Ar), 4.77-4.71 (m, 1H, Cp-H), 4.54 (td, 1H,  $J = 2.5, 0.4$  Hz, Cp-H), 4.33 (dd, 1H,  $J = 2.6, 1.4$  Hz), 3.95 (s, 5H, Cp'-H), 3.00 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.17 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.06 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  143.2 (d,  $J_{P-C} = 31.4$  Hz), 140.4 (d,  $J_{P-C} = 25.1$  Hz), 140.3 (d,  $J_{P-C} = 13.6$  Hz),, 132.2 (d,  $J_{P-C} = 13.6$  Hz), 136.2 (d,  $J_{P-C} = 9.4$  Hz), 135.6 (d,  $J_{P-C} = 2.1$  Hz), 132.1, 129.9 (d,  $J_{P-C} = 6.3$  Hz), 129.6 (d,  $J_{P-C} = 4.2$  Hz), 128.9, 127.4, 125.5, 124.9, 84.1 (d,  $J_{P-C} = 36.6$  Hz), 81.0 (d,  $J_{P-C} = 8.4$  Hz), 80.4 (d,  $J_{P-C} = 3.1$  Hz), 73.7 (d,  $J_{P-C} = 5.2$  Hz), 71.9, 70.4, 46.1, 31.2. 22.4 (d,  $J_{P-C} = 26.2$  Hz), 20.9 (d,  $J_{P-C} = 20.9$  Hz),

EM (IE+): 486 ( $M^+ + H$ , 100), 430 (70), 338 (40) 217 (30), 183 (51).

EMAR (IE+): calculado para  $C_{28}H_{31}FePS$ : 486.1234. Encontrado: 486.1225.

**(R)-1-(*terc*-Butilsulfenil)-2-[bis-(1-naftilfosfino)]ferroceno (4d)**



Siguiendo el procedimiento general, la reducción de **3d** (675 mg, 1.18 mmol) condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 4:1) a **4d** como un sólido naranja; rendimiento: 590 mg (90%).

P. f. >200 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -13$  (c 0.1,  $CHCl_3$ ).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.73 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, Ar), 8.28 (dd, 1H,  $J = 8.1, 3.6$  Hz), 7.92 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, Ar), 7.85-7.72 (m, 4H, Ar), 7.58 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz, Ar),

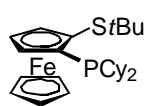
7.44-7.15 (m, 6H, Ar), 4.80-4.76 (m, 1H, Cp-H), 4.55 (t, 1H,  $J = 2.6$  Hz, Cp-H), 4.30 (dd, 1H,  $J = 2.6, 1.4$  Hz, Cp-H), 3.65 (s, 5H, Cp'-H), 1.04 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.2 (d,  $J_{\text{p-c}} = 14.6$  Hz), 136.4 (d,  $J_{\text{p-c}} = 28.2$  Hz), 135.4 (d,  $J_{\text{p-c}} = 10.5$  Hz), 134.3 (d,  $J_{\text{p-c}} = 23.0$  Hz), 134.2 (d,  $J_{\text{p-c}} = 2.1$  Hz), 133.5 (d,  $J_{\text{p-c}} = 5.2$  Hz), 133.2 (d,  $J_{\text{p-c}} = 4.2$  Hz), 131.6, 129.5, 128.7 (d,  $J_{\text{p-c}} = 2.1$  Hz), 128.6, 128.3 (d,  $J_{\text{p-c}} = 2.1$  Hz), 127.2, 126.8, 126.4 (d,  $J_{\text{p-c}} = 2.1$  Hz), 126.2, 126.1, 126.0, 125.9 (d,  $J_{\text{p-c}} = 3.1$  Hz), 125.6, 125.2, 124.8, 84.4 (d,  $J_{\text{p-c}} = 36.6$  Hz), 80.8 (d,  $J_{\text{p-c}} = 4.2$  Hz), 80.7 (d,  $J_{\text{p-c}} = 2.1$  Hz), 73.9 (d,  $J_{\text{p-c}} = 4.2$  Hz), 71.9, 70.4, 46.2, 31.2.

EM (IE+): 558 ( $\text{M}^+$ , 100), 502 (61), 435 (21), 374 (44), 220 (63).

EMAR (IE+) calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{FePS}$ : 558.1234. Encontrado: 558.1247.

#### (*R*)-1-(*tert*-Butilsulfenil)-2-(díciclohexilfosfino)ferroceno (**4e**)



Seguendo el procedimiento general para la reducción de sulfóxidos, la reducción del crudo de la reacción de **2e** condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano:AcOEt 10:1) a **4e** como un sólido amarillo.

Rendimiento = 1.43 g, (88%), rendimiento a partir de 1 g de (*R*)-**2**.

P. f. 108-110 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +731$  ( $c$  0.12,  $\text{CHCl}_3$ ).

HPLC: ee > 99%. Daicel Chiracel OD, [*n*-hexano:*i*-PrOH 99.8/0.2, flujo 0.5 mL/min, 254 nm, tiempos de retención: (*R*)-**4e**  $t_{\text{R}} = 7.3$  min, (*S*)-**4e**  $t_{\text{R}} = 7.7$  min].

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.69-4.64 (m, 1H, Cp-H), 4.39 (t, 1H,  $J = 2.6$  Hz, Cp-H), 4.25-4.17 (m, 1H, Cp-H), 4.15 (s, 5H, Cp'-H), 2.20-1.10 (m, 22H, 2Cy), 1.30 (s, 9H, *t*Bu).

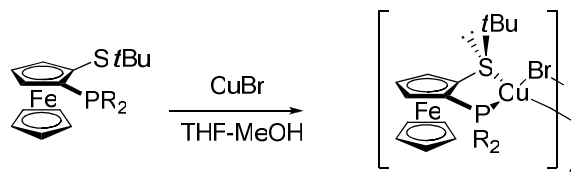
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  83.2 (d,  $J_{\text{p-c}} = 22.7$  Hz), 82.5 (d,  $J_{\text{p-c}} = 19.9$  Hz), 77.1, 73.7 (d,  $J_{\text{p-c}} = 2.8$ ), 70.7, 70.1, 46.0, 36.5 (d,  $J_{\text{p-c}} = 14.2$  Hz), 35.4 (d,  $J_{\text{p-c}} = 12.8$  Hz), 32.7 (d,  $J_{\text{p-c}} = 19.9$  Hz), 32.2 (d,  $J_{\text{p-c}} = 17.0$  Hz), 31.6, 30.2 (d,  $J_{\text{p-c}} = 7.1$  Hz), 29.9 (d,  $J_{\text{p-c}} = 8.5$  Hz), 28.0 (d,  $J_{\text{p-c}} = 4.3$  Hz), 27.7 (d,  $J_{\text{p-c}} = 17.0$  Hz), 27.4, 27.3, 27.2, 26.4.

EM (APCI+, 180V): 471 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ), 415, 332, 218.

Análisis elemental calculado para  $C_{26}H_{39}FePS$ : C, 66.38; H, 8.30; S, 6.81. Encontrado: C, 66.29; H, 8.10, S, 6.52.

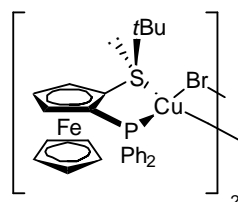
## 4.2. SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS QUIRALES DE COBRE(I) DE LOS LIGANDOS FESULPHOS

### Procedimiento general para la síntesis de los complejos diméricos de Cu(I)



Una disolución de (*R*)-4 (0.40 mmol) y CuBr o CuCl (0.40 mmol) en una mezcla 3:2 de THF/MeOH (10 mL) se agita a temperatura ambiente durante 5-10 min (la evolución de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina, *n*-hexano-AcOEt). El crudo de reacción se concentra hasta sequedad. Se añade una mezcla 1:4 de AcOEt/hexano y se filtra sobre gel de sílice para eliminar posibles trazas de metal sin complejar. La gel de sílice se lava repetidas veces con AcOEt/hexano 1:4 y el conjunto de filtrados se concentra a presión reducida, obteniéndose así los complejos  $[4\cdot CuX]_2$  como un sólido naranja.

### Di- $\mu$ -cloro bis{(*R*<sub>p</sub>,*R*)-[1-(*tert*-butilsulfenil)-2-(difenilfosfino)ferroceno]cobre(I)} $[4a\cdot CuBr]_2$



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **4a** (50 mg, 0.11 mmol) con CuBr (16 mg, 0.11 mmol) condujo a  $[4a\cdot CuBr]_2$  como un sólido naranja; rendimiento: 62 mg (94%).

P. f. >200 °C (descomp.).

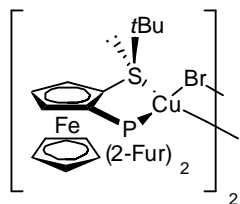
$[\alpha]_D^{20} = -283$  (c 0.10,  $CHCl_3$ ).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.21-8.05 (m, 2H, Ar), 7.85-7.60 (m, 2H, Ar), 7.45-7.35 (m, 3H, Ar), 7.35-7.20 (m, 3H, Ar), 4.82 (s, 1H, Cp-H), 4.65 (s, 1H, Cp-H), 4.52 (s, 1H, Cp-H), 4.00 (s, 5H, Cp'-H), 1.12 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  135.3, 135.0, 134.7, 134.5, 132.5 (d,  $J_{\text{P-C}} = 14.6$  Hz), 130.1, 129.0, 128.4, 128.2, 128.1, 126.4, 85.2 (d,  $J_{\text{P-C}} = 36.6$  Hz), 78.3 (d,  $J_{\text{P-C}} = 46.0$  Hz), 77.6, 73.4, 71.9, 71.5, 50.3, 30.4.

EM (FAB+): 1204 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 6), 1123 ( $\text{M}^+ - \text{Br}$ , 32), 458 (100).

**Di- $\mu$ -cloro bis{(R<sub>p</sub>,R)-[1-(*terc*-butilsulfenil)-2-(bis[2-furil]fosfino)ferroceno] cobre(I)} [4b•CuBr]<sub>2</sub>**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **4b** (30.0 mg, 0.07 mmol) con CuBr (6.9 mg, 0.07 mmol) condujo a [**4b**•CuCl]<sub>2</sub> como un sólido naranja; rendimiento: 37.5 mg (99%).

P. f. >200 °C (descomp.)

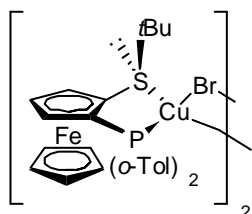
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -393$  (c 0.10,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, fur), 7.62 (t, 1H,  $J = 3.6$  Hz, fur), 7.57 (d, 1H,  $J = 1.4$  Hz, fur), 7.21 (t, 1H,  $J = 3.1$  Hz, fur), 6.49-6.43 (m, 1H, fur), 6.33-6.27 (m, 1H, fur), 5.06 (dd, 1H,  $J = 2.5, 1.2$  Hz, Cp-H), 4.74-4.69 (m, 1H, Cp-H), 4.60 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, Cp-H), 4.10 (s, 5H, Cp'-H), 1.32 (s, 9H, tBu).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148.6 (d,  $J_{\text{P-C}} = 12.5$  Hz), 148.1 (d,  $J_{\text{P-C}} = 8.4$  Hz), 147.1-147.0 (m), 123.1 (d,  $J_{\text{P-C}} = 34.5$  Hz), 121.8 (d,  $J_{\text{P-C}} = 30.3$  Hz), 110.0, 110.8, 110.5, 110.4, 84.3 (d,  $J_{\text{P-C}} = 40.8$  Hz), 81.6 (d,  $J_{\text{P-C}} = 68.0$  Hz), 77.7, 73.7, 73.4 (d,  $J_{\text{P-C}} = 4.2$  Hz), 71.5, 50.4, 30.1.

EM (FAB+): 1074 ( $\text{M}^+$ , 2), 1038 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ , 9), 601 (5), 438 (100).

**Di- $\mu$ -cloro bis{(*R<sub>p</sub>*,*R<sub>p</sub>*)-[1-(*terc*-butilsulfenil)-2-(bis[2-tolil]fosfino)ferroceno] cobre(I)} [4c•CuBr]<sub>2</sub>**



Seguindo el procedimiento general, la reacción de **4c** (100.0 mg, 0.21 mmol) con CuBr (30.5 mg, 0.21 mmol) condujo a [4c•CuBr]<sub>2</sub> como un sólido naranja; rendimiento: 126.2 mg (95%).

P. f. >200 °C (descomp.)

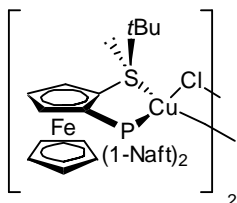
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -280 (c 0.10, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.55-7.45 (m, 1H, Ar), 7.40-7.22 (m, 5H, Ar), 7.22-7.00 (m, 5H, Ar), 4.92 (td, 1H, *J* = 2.6, 1.2 Hz, Cp-H), 4.78 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz, Cp-H), 4.53 (dd, 1H, *J* = 2.6, 1.2 Hz, Cp-H), 3.92 (s, 5H, Cp'-H), 3.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 9H, *t*Bu).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  142.5 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 18.7 Hz), 141.0 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 18.8 Hz), 135.3 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 6.3 Hz), 133.1, 132.7, 131.2, 131.1, 131.0, 130.9, 130.7, 130.6 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 2.1 Hz), 130.4, 129.3, 126.2 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 7.3 Hz), 125.0 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 5.2 Hz), 85.5 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 36.6 Hz), 77.9 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 49.2 Hz), 77.8 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 49.2 Hz), 74.6 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 4.2 Hz), 72.4, 71.1, 51.4, 30.6, 23.5 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 16.7 Hz), 21.6 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 15.7 Hz).

EM (FAB<sup>+</sup>): 1074 (*M*<sup>+</sup>, 2), 1179 (*M*<sup>+</sup>-Br, 9), 1126 (16), 630 (15), 549 (35), 492 (100), 486 (62).

**Di- $\mu$ -cloro bis{(*R<sub>p</sub>*,*R<sub>p</sub>*)-[1-(*terc*-butilsulfenil)-2-(bis[1-naftil]fosfino)ferroceno] cobre(I)} [4d•CuCl]<sub>2</sub>**



Seguindo el procedimiento general, la reacción de **4d** (50 mg, 0.09 mmol) con CuCl (9 mg, 0.09 mmol) condujo a [4d•CuCl]<sub>2</sub> como un sólido naranja; rendimiento: 36 mg (61%).

P. f. >200 °C (descomp.).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -300 (c 0.10, CHCl<sub>3</sub>).

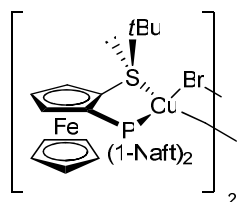
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.52-8.44 (m, 1H, Ar), 7.94, (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, Ar), 7.82 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, Ar), 7.78-7.61 (m, 2H, Ar), 7.60-7.27 (m,

8H, Ar), 4.95 (td, 1H,  $J = 2.6, 1.2$  Hz, Cp-H), 4.74 (t, 1H,  $J = 2.6$  Hz, Cp-H), 4.67-4.62 (m, 1H, Cp-H), 3.65 (s, 9H, tBu).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  134.7 (d,  $J_{\text{P-C}} = 12.6$  Hz), 133.8 (d,  $J_{\text{P-C}} = 6.3$  Hz), 133.6 (d,  $J_{\text{P-C}} = 6.3$  Hz), 133.1 (d,  $J_{\text{P-C}} = 16.7$  Hz), 131.9, 131.3, 130.9, 130.8, 130.7, 129.5, 129.5, 129.1, 129.0, 128.4, 127.7, 127.2, 126.6, 126.5, 126.2, 126.1, 125.9, 125.8, 125.1 (d,  $J_{\text{P-C}} = 10.5$  Hz), 124.3 (d,  $J_{\text{P-C}} = 6.3$  Hz), 85.1 (d,  $J_{\text{P-C}} = 36.6$  Hz), 78.4 (d,  $J_{\text{P-C}} = 3.1$  Hz), 77.5 (d,  $J_{\text{P-C}} = 39.7$  Hz), 74.5 (d,  $J_{\text{P-C}} = 4.2$  Hz), 73.0, 71.2, 51.3, 30.7.

EM (FAB+): 1314 ( $\text{M}^+$ , 1), 1279 ( $\text{M}^+ + \text{H-Cl}$ , 7), 658 (7), 621 (26), 564 (57), 558 (20), 154 (100).

**Di- $\mu$ -bromo-bis{( $R_p, R$ )-[1-(*terc*-butilsulfenil)-2-(bis[1-naftil]fosfino)ferroceno] cobre(I)} [4d•CuBr] $_2$**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **4d** (300 mg, 0.54 mmol) con CuBr (79 mg, 0.54 mmol) condujo a [4d•CuBr] $_2$  como un sólido naranja; rendimiento: 341mg (90%).

P. f. >200 °C (descomp.).

$[\alpha]_D^{20} = -251$  (c 0.12,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.58-8.45 (m, 1H, Ar), 7.95 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, Ar), 7.90 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, Ar), 7.84 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, Ar), 7.78-7.65 (m, 2H, Ar), 7.60-7.32 (m, 8H, Ar), 4.96 (td, 1H,  $J = 2.5, 1.2$  Hz, Cp-H), 4.77 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, Cp-H), 4.69-4.63 (m, 1H, Cp-H), 3.69 (s, 5H, Cp'-H), 1.17 (s, 9H, tBu).

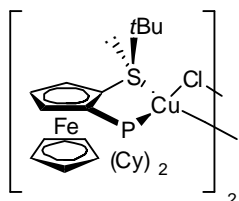
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  134.8, 134.7, 133.8 (d,  $J_{\text{P-C}} = 6.3$  Hz), 133.5 (d,  $J_{\text{P-C}} = 6.3$  Hz), 133.2, 133.0, 131.9, 131.3, 131.0, 130.9, 130.8, 130.7, 130.6, 129.5, 129.1, 128.4, 127.7, 127.3, 126.6 (d,  $J_{\text{P-C}} = 5.2$  Hz), 126.4 (d,  $J_{\text{P-C}} = 4.2$  Hz), 126.1 (d,  $J_{\text{P-C}} = 5.2$  Hz), 125.1 (d,  $J_{\text{P-C}} = 11.5$  Hz), 124.3 (d,  $J_{\text{P-C}} = 6.3$  Hz), 85.5 (d,  $J_{\text{P-C}} = 40.8$  Hz), 78.4 (d,  $J_{\text{P-C}} = 3.1$  Hz), 77.5 (d,  $J_{\text{P-C}} = 43.9$  Hz), 74.7 (d,  $J_{\text{P-C}} = 4.2$  Hz), 73.1, 71.2, 6, 30.8.

EMAR (FAB+) calculado para el ión monoisotópico ( $\text{C}_{68}\text{H}_{62}({}^{79}\text{Br})({}^{63}\text{Cu})_2({}^{56}\text{Fe})_2\text{P}_2\text{S}_2$ )[ $\text{M}^+ - \text{Br}$ ] 1321,0242, encontrado 1321,0249. Calculado para el pico máximo del ión isotópico [ $\text{C}_{68}\text{H}_{62}({}^{81}\text{Br})({}^{63}\text{Cu})_2({}^{56}\text{Fe})_2\text{P}_2\text{S}_2$ ] 1323.0224, encontrado 1323.0232.



**Análisis elemental** calculado para  $C_{68}H_{62}Br_2Cu_2Fe_2P_2S_2$ : C, 58.18; H, 4.45; S, 4.57. Encontrado: C, 58.29; H, 4.59; S, 4.50.

**Di- $\mu$ -cloro bis{( $R_p,R$ )-[1-(*terc*-butilsulfenil)-2-(diciclohexilfosfino)ferroceno] cobre(I)} [ $4e \cdot CuBr$ ]<sub>2</sub>**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **4e** (50.0 mg, 0.11 mmol) con CuCl (10.8 mg, 0.11 mmol) condujo a [**4e**·CuCl]<sub>2</sub> como un sólido naranja. Rendimiento = 61.8 mg, 99%.

P. f. >200 °C (descomp.)

$[\alpha]_D^{20} = +231$  (c 0.10, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.92 (td, 1H,  $J = 2.6, 1.2$  Hz, Cp-H), 4.60 (t, 1H,  $J = 2.6$  Hz, Cp-H), 4.32 (dd, 1H,  $J = 2.6, 1.2$  Hz, Cp-H), 4.23 (s, 5H, Cp'-H), 2.50-0.90 (m, 22H, 2 Cy), 1.40 (s, 9H, *t*Bu).

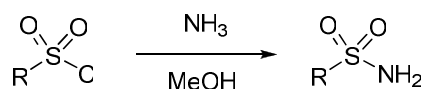
<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  86.0 (d,  $J_{p-c} = 29.3$  Hz), 79.7 (d,  $J_{p-c} = 37.7$  Hz), 75.4 (d,  $J_{p-c} = 3.1$  Hz), 72.8 (d,  $J_{p-c} = 4.2$  Hz), 72.5, 71.1, 50.1, 39.4 (d,  $J_{p-c} = 20.9$  Hz), 34.3 (d,  $J_{p-c} = 19.9$  Hz), 32.6 (d,  $J_{p-c} = 12.6$  Hz), 31.8 (d,  $J_{p-c} = 9.4$  Hz), 31.0, 30.8 (d,  $J_{p-c} = 3.1$  Hz), 28.3 (d,  $J_{p-c} = 5.2$  Hz), 28.0 (d,  $J_{p-c} = 16.7$  Hz), 27.3, 27.2, 27.1, 27.0, 26.8, 26.6, 25.8 (d,  $J_{p-c} = 18.8$  Hz).

EM (FAB+): 1139 ( $M^+$ , 2), 1103 ( $M^+ - Cl$ , 64), 533 (22), 476 (100), 470 (47).

### 4.3. SÍNTESIS DE LAS *N*-SULFONIL ALDIMINAS

#### 4.3.1 Síntesis de sulfonamidas

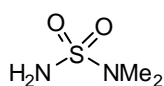
##### Procedimiento general para la síntesis de sulfonamidas [5]



Sobre una disolución comercial 7 N de amoníaco en metanol (20 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona en pequeñas porciones el correspondiente cloruro de sulfonilo

(10.0 mmol).<sup>235</sup> La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora y posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se agita en AcOEt caliente (50 °C) durante 10 min y se filtra sobre Celita® para eliminar las sales formadas durante el proceso. El filtrado se concentra a presión reducida, obteniéndose las correspondientes sulfonamidas que no requieren purificación posterior. Estas sulfonamidas son sólidos estables al aire que pueden almacenarse sin precauciones especiales durante meses.

#### ***N,N*-Dimetilsulfamida (5a)<sup>236</sup>**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción el cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo (1.43 g, 10 mmol) se transformó en la sulfonamida **5a** que se obtuvo como un sólido blanco; rendimiento:

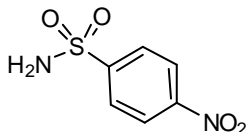
992 mg (80%).

P. f. 85-86°C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 5.87 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.69 (s, 6H, 2 -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 38.5.

#### **4-Nitrofenilsulfonamida (5b)<sup>237</sup>**



Siguiendo el procedimiento general, el cloruro de 4-Nitrofenilsulfonilo (2.21 g, 10 mmol) se transformó en la sulfonamida **5b** que se obtuvo como un sólido blanco; rendimiento: 1.61 g (80%).

P. f. 178-180°C.

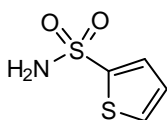
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 8.41 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar), 8.16 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar), 6.90 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 150.7, 150.5, 128.4, 125.1.

235. Salvo que se indique lo contrario, los cloruros de aril y heteroarilsulfonilo empleados en este trabajo se adquieren de fuentes comerciales.

236. Boberg, F.; Wentrup, G. J.; Koepke, M. *Synthesis* **1975**, 502.

237. Levitan, N.I.; Kolthoff, I.M.; Clark, W. G.; Tenenberg, V. J. *Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2265.

**2-Tienilsulfonamida (5c)**<sup>238</sup>

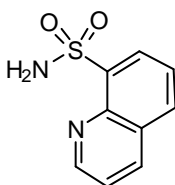
Siguiendo el procedimiento general, el cloruro de 2-tienilsulfonilo (5 g, 30 mmol) se transformó en la sulfonamida **5c** que se obtuvo como un sólido blanco; rendimiento: 4.5 g (83%).

P. f. 146-147°C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.52 (dd, 1H, J= 1.2, 4.9 Hz, tiofeno), 7.43 (dd, 1H, J= 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 6.92 (dd, 1H, J= 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 4.63 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 146.4, 132.0, 131.6, 128.1.

EMAR (IE<sup>+</sup>): calculado para C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, 162.9761; encontrado, 162.9764.

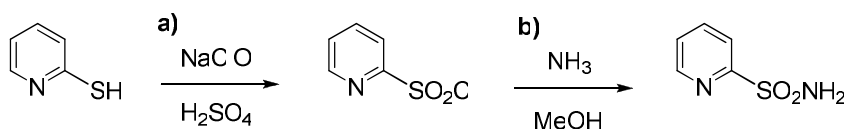
**8-Quinolilsulfonamida (5d)**<sup>239</sup>

Siguiendo el procedimiento general, el cloruro de 8-quinolilsulfonilo (2.3 g, 10 mmol) se transformó en la sulfonamida **5d** que se obtuvo como un sólido blanco; rendimiento: 1.76 g (85%).

P. f. 172-173°C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 9.09 (d, 1H, J= 4.2, 1.7 Hz, quinolina), 8.53 (dd, 1H, J= 8.4, 1.8 Hz, quinolina), 8.37 (dd, 1H, J= 7.2, 1.4 Hz, quinolina), 8.25 (dd, 1H, J= 8.2, 1.4 Hz, quinolina), 7.78-7.68 (m, 2H, quinolina), 6.77 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 152.0, 144.0, 140.7, 138.0, 133.8, 129.8, 129.3, 126.5, 123.2.

**2-Piridilsulfonamida (5e)**

238. Graham, S. L.; Scholz, L. H. *Synthesis* **1986**, 1031.

239 Levitan, N.I.; Kolthoff, I.M.; Clark, W. G.; Tenenberg, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2265.

## a) Síntesis del cloruro de 2-piridilsulfonilo

Sobre una disolución de la 2-mercaptopiridina (4 g, 36.0 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (100 mL) a 0 °C, se adiciona gota a gota una disolución de NaClO (lejía comercial  $\approx$  5% NaClO) durante 20 min (228 mL, 180.0 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 min, se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 25 mL). El conjunto de las fases orgánicas se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el cloruro de sulfonilo, que se usa sin purificar en el siguiente paso de reacción.

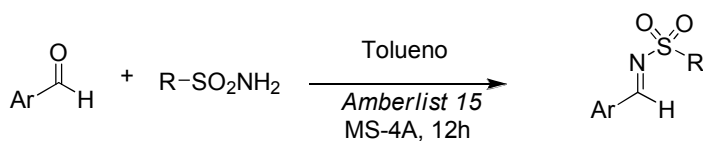
## b) Síntesis de la 2-piridilsulfonamida

Sobre una disolución comercial 7 N de amoníaco en metanol (50 mL), enfriada a 0 °C, se adiciona lentamente el cloruro de 2-piridilsulfonilo (36.0 mmol). La mezcla se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita a dicha temperatura durante 1 h, tras lo cual se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se agita con AcOEt caliente y se filtra sobre Celita®. El filtrado se concentra a sequedad, obteniéndose la 2-piridilsulfonamida **5e** como un sólido blanco; rendimiento : 3.9 g (70%).

P. f. 129-131°C.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  8.04 (dd, 1H,  $J = 4.7, 1.7$  Hz, piridina), 7.94 (m, 1H, piridina), 7.86 (m, 1H, piridina), 7.50 (ddd, 1H,  $J = 7.6, 4.7, 1.3$  Hz, piridina), 6.54 (sa, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

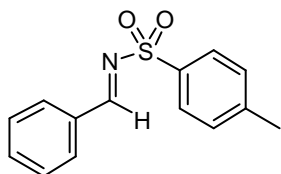
$^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  161.1, 150.6, 139.1, 127.4, 121.3.

4.3.2 Síntesis de *N*-sulfonil aldiminas aromáticasProcedimiento general para la síntesis de *N*-sulfonil aldiminas arílicas

Una mezcla de aldehído (10.2 mmol), la correspondiente sulfonamida (10 mmol), tamiz molecular 4Å previamente activado en microondas (1 g/mmol) y una

cantidad subestequiométrica de un catalizador de tipo resina ácida *Amberlist 15*<sup>®</sup> (30 mg) en de tolueno seco (10 mL) se agita a reflujo en un tubo sellado durante 8-14 horas. La mezcla de reacción se filtra sobre Celita<sup>®</sup>, se lava con AcOEt (2 x 5 mL) y el conjunto de filtrados se concentra a presión reducida. El sólido resultante se tritura con una mezcla Et<sub>2</sub>O-hexano (1:1) preenfriada a 0 °C, obteniéndose así las correspondientes *N*-sulfonil aldiminas.

**N-[(*E*)-Fenilmetiliden]-4-metilbencenosulfonamida (6)**<sup>240</sup>



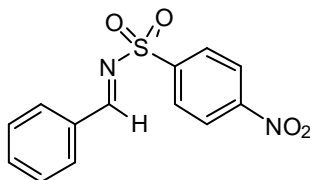
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la *p*-toluenosulfonamida (1.7 g, 10 mmol) y benzaldehído (1.0 mL, 10 mmol) condujo a la imina **6** como un sólido blanco; rendimiento: 2.4 g (93%).

P. f. 110 °C. P. f. Lit:<sup>239</sup> 112-113 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (s, 1H, CH=N), 7.95-7.85 (m, 4H, Ar), 7.65-7.55 (m, 1H, Ar), 7.55-7.40 (m, 2H, Ar), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, *p*-Tol), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

IR (NaCl): 3034, 2984, 1600, 1323, 1157.

**N-[(*E*)-Fenilmetiliden]-4-nitrobencenosulfonamida (7)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la *p*-nitrobencenosulfonamida **5b** (2.0 g, 10 mmol) y el benzaldehído (1.0 mL, 10 mmol) condujo a la imina **7** como un sólido blanco; rendimiento: 2.3 g (80%).

P. f. 173-174 °C.

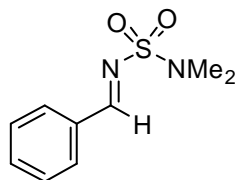
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.13 (s, 1H, CH=N), 8.37 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, Ar), 8.20 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, *p*-NO<sub>2</sub>Ar), 7.94 (d, 2H, *J* = 7 Hz, *p*-NO<sub>2</sub>Ar), 7.66 (d, 1H, *J* = 7 Hz, Ar), 7.51 (t, 2H, *J* = 7 Hz, Ar).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.3, 150.6, 144.2, 135.7, 131.9, 131.6, 129.4, 129.3, 124.3.

240. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 179.

IR (NaCl): 3180, 1597, 1566, 1527, 1163.

**N-[(E)-Fenilmetiliden]-dimetilaminosulfonamida (8)**<sup>241</sup>



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la *N,N*-dimetilsulfamida **5a** (1.24 g, 10 mmol) y benzaldehído (1.0 mL, 10 mmol) condujo a la imina **8** como un sólido blanco; rendimiento: 1.8 g (89%).

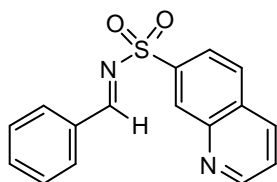
P. f. 85-86° C. P. f. Lit: 85-86° C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.90 (s, 1H, CH=N), 7.94 (d, 2H, *J* = 7 Hz, Ph), 7.61 (t, 1H, *J* = 7 Hz, Ph), 7.51 (t, 2H, *J* = 7 Hz, Ph), 2.88 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.5, 134.5, 123.5, 130.8, 129.1, 38.3.

IR (NaCl): 3020, 2977, 1571, 1160.

**N-[(E)-Fenilmetiliden]-8-quinolilsulfonamida (9)**



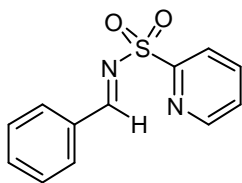
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 8-quinolilsulfonamida **5d** (2.1 g, 10 mmol) y benzaldehído (1.0 mL, 10 mmol) condujo a la imina **9** como un sólido amarillo claro; rendimiento: 2.6 g (87%).

P. f. 172-173° C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.58 (s, 1H, CH=N), 8.92 (dd, 1H, *J* = 1.8, 4.1 Hz, quinolina), 8.73 (dd, 1H, *J* = 1.0, 4.1, 7.4 Hz, quinolina), 8.20 (dd, 1H, *J* = 1.6, 8.3 Hz, Ph), 8.10 (dd, *J* = 1, 3, 8.2 Hz, 1H, quinolina), 7.99-7.96 (m, 2H, Ar), 7.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ph), 7.60 (dt, *J* = 1.9, 6.1 Hz, 1H, quinolina), 7.50-7.41 (m, 3H, Ar).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.3, 151.3, 143.5, 136.4, 134.7, 134.6, 134.2, 132.6, 132.6, 131.3, 129.0, 128.8, 125.5, 121.9.

241. Hisman, M.; ten Have, R.; van Leusen, A. M. *Synth. Comm.* **1997**, 27, 945.

**N-[(E)-Fenilmetiliden]-2-piridilsulfonamida (10)**

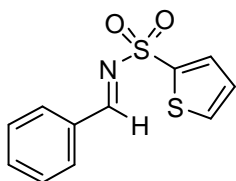
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-piridilsulfonamida **5e** (1.58 g, 10 mmol) y benzaldehído (1.0 mL, 10 mmol) condujo a la imina **10** como un sólido blanco; rendimiento: 2.1 g (87%).

P. f. 173-174° C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.28 (s, 1H, CH=N), 8.70 (ddd, 1H, J= 0.8, 1.6, 4.6 Hz, piridina), 8.24 (dt, 1H, J = 1.0, 7.0, 8.6 Hz, piridina), 8.02-7.93 (m, 3H, Ar), 7.64 (m 1H, Ar), 7.60-7.45 (m, 3H, Ar).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.3, 155.9, 150.4, 138.1, 135.4, 132.3, 131.7, 129.2, 127.2, 123.3.

IR (NaCl): 3056, 1617, 1340, 1171.

**N-[(E)-Fenilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (11)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) y benzaldehído (1.0 mL, 10 mmol) condujo a la imina **11** como un sólido blanco; rendimiento: 2.3 g (93%).

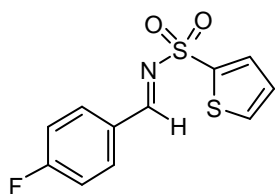
P. f. 108-109° C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (s, 1H, CH=N), 7.95 (d, 2H, J= 8.1 Hz, Ar), 7.80 (dd, 1H, J= 1.4, 3.7 Hz, tiofeno), 7.71 (dd, 1H, J= 1.4, 5.1, Hz, tiofeno), 7.64 (t, 1H, J= 8.1 Hz, Ar), 7.50 (t, 2H, J= 7.5 Hz, Ar), 7.14 (dd, 1H, J= 3.7, 5.1 Hz, tiofeno).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.2, 138.3, 135.1, 134.1, 133.9, 132.1, 131.4, 129.1, 127.7.

IR (NaCl): 3098, 1601, 1321, 1151.

Análisis elemental calculado para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 58.18; H, 4.45; S, 4.57. Encontrado: C, 58.29; H, 4.59; S, 4.50.

**N-[(E)-4-Fluorofenilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (19):**

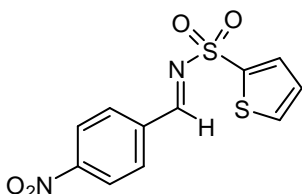
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) y *p*-fluorobenzaldehído (1.0 mL, 10 mmol) condujo a la imina **19** como un sólido blanco; rendimiento: 1.9 g (71%).

P. f. 112-113 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.97 (s, 1H, CH=N), 8.00-7.96 (m, 2H, Ar), 7.79 (dd, 1H, *J* = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.71 (dd, 1H, *J* = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.23-7.16 (m, 2H, Ar), 7.15 (dd, 1H, *J* = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.6, 167.0 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 259.0 Hz), 138.5, 134.1 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 10.4 Hz), 133.9, 131.8, 128.6 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2.7 Hz), 127.7, 116.7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 22.5 Hz).

IR (NaCl): 1601, 1574, 1295, 1164.

**N-[(E)-4-Nitrofenilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (20):**

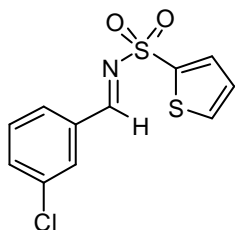
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) y el *p*-NO<sub>2</sub>-benzaldehído (1.51 g, 10 mmol) condujo a la imina **20** como un sólido blanco; rendimiento: 2.5 g (85%).

P. f. 127-129 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.09 (s, 1H, CH=N), 8.34 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar), 8.13 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar), 7.84 (dd, 1H, *J* = 1.2, 3.7 Hz, tiofeno), 7.77 (dd, 1H, *J* = 1.2, 3.7 Hz, tiofeno), 7.19 (dd, 1H, *J* = 3.8, 4.9 Hz, tiofeno).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.4, 151.3, 137.3, 137.2, 135.0, 134.9, 131.9, 127.9, 124.2.



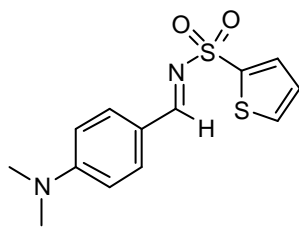
***N*-[(*E*)-3-Clorofenilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (21)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) junto con el *m*-Cl-benzaldehído (1.20 mL, 10 mmol) condujo a la imina **21** como un sólido blanco; rendimiento: 2.4 g (87%).

P. f. 98-100 °C.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.95 (s, 1H, CH=N), 7.95 (t, 1H,  $J$  = 1.8 Hz, Ar), 7.81-7.78 (m, 2H, Ar), 7.73 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 4.9 tiofeno), 7.59 (dc, 1H,  $J$  = 1.1, 8.0, Ar), 7.45 (t, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, Ar), 7.16 (dd, 1H,  $J$  = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.2, 160.1, 134.2, 134.0, 133.4, 130.1, 127.7, 125.5, 122.4, 113.4, 112.0.

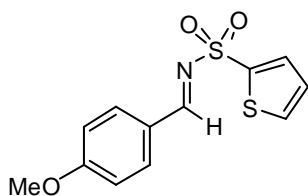
***N*-[(*E*)-4-*N,N*-Dimetilaminofenilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (22)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) junto con el *p*-(*N,N*-dimetilamino)-benzaldehído (1.42 g, 10 mmol) condujo a la imina **22** como un sólido amarillo; rendimiento: 2.1 g (73%).

P. f. 112-113 °C.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.81 (s, 1H, CH=N), 7.82 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz, Ar), 7.74 (dd, 1H,  $J$  = 1.4, 3.7 Hz, tiofeno), 7.62 (dd, 1H,  $J$  = 1.4, 4.9 Hz, tiofeno), 7.10 (dd, 1H,  $J$  = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 6.69 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz, Ar), 3.13 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.0, 155.0, 140.7, 134.3, 132.6, 132.4, 127.3, 119.6, 11.4, 40.0.

***N*-[(*E*)-4-Metoxifenilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (23)**

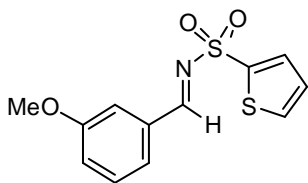
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) junto con el *p*-metoxibenzaldehído (1.21 mL, 10 mmol) condujo a la imina **23** como un sólido blanco; rendimiento: 2.3 g (83%).

P. f. 127-129 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.92 (s, 1H, CH=N), 7.91 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar), 7.77 (dd, 1H, *J* = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.67 (dd, 1H, *J* = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.12 (dd, 1H, *J* = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.3, 165.5, 139.3, 133.9, 133.6, 133.4, 127.5, 125.0, 114.7, 55.7.

IR (NaCl): 3011, 1600, 1590, 1321, 1172.

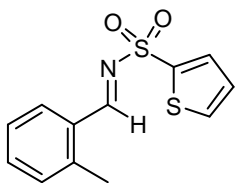
***N*-[(*E*)-3-Metoxifenilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (24)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) y el *m*-metoxi-benzaldehído (1.21 mL, 10 mmol) condujo a la imina **24** como un sólido blanco; rendimiento: 1.7 g (63%).

P. f. 103-105 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H, CH=N), 7.79 (dd, 1H, *J* = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.71 (dd, 1H, *J* = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.49-7.43 (m, 3H, Ar), 7.19-7.18 (m, 1H, Ar), 7.15 (dd, 1H, *J* = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.2, 160.1, 134.2, 134.0, 133.4, 130.1, 127.7, 125.5, 122.4, 113.4, 112.0, 55.0.

**N-[(E)-2-Metilfenilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (25)**

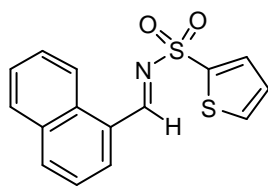
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) y *o*-tolualdehído (1.44 mL, 10 mmol) condujo a la imina **25** como un sólido blanco; rendimiento: 1.7 g (64%).

P. f. 107-108 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.32 (s, 1H, CH=N), 8.03 (dd, 1H, *J* = 1.2, 6.6 Hz, Ar), 7.79 (dd, 1H, *J* = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.70 (dd, 1H, *J* = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.49 (dt, 1H, *J* = 1.4, 7.5 Hz, Ar), 7.32-7.27 (m, 2H, Ar), 7.14 (dd, 1H, *J* = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 2.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.7, 142.4, 138.8, 134.8, 133.9, 133.8, 131.6, 130.8, 130.2, 127.6, 126.7, 30.8.

IR (NaCl): 3119, 1649, 1324, 1153.

**N-[(E)-1-Naftilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (26)**

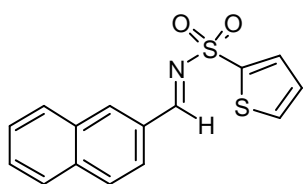
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) y 1-naftaldehído (1.56 g, 10 mmol) condujo a la imina **26** como un sólido gris claro; rendimiento: 1.8 g (61%).

P. f. 115-117 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.57 (s, 1H, CH=N), 9.00 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, Ar), 8.15 (m, 2H, Ar), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.85 (dd, 1H, *J* = 1.2, 3.7 Hz, tiofeno), 7.72-7.67 (m, 2H, Ar), 7.63-7.56 (m, 2H, Ar), 7.15 (dd, 1H, *J* = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.9, 138.8, 136.4, 135.5, 133.9, 133.8, 131.8, 129.1, 129.0, 127.7, 127.4, 127.0, 125.1, 124.8, 124.2.

IR (NaCl): 3093, 1596, 1344, 1151.

***N*-[*(E)*-2-Naftilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (27):**

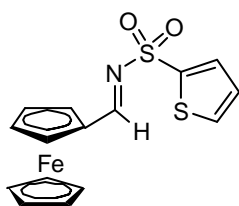
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) junto con el 2-naftaldehído (1.56 g, 10 mmol) condujo a la imina **27** como un sólido amarillo claro; rendimiento: 2.61 g (87%).

P. f. 121-123 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.15 (s, 1H, CH=N), 8.35 (s, 1H, Ar), 8.06 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, Ar), 7.97-7.87 (m, 3H, Ar), 7.83 (dd, 1H, *J*= 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.72 (dd, 1H, *J*= 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 7.67-7.56 (m, 1H, Ar), 7.17-7.14 (m, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.1, 138.7, 136.6, 136.4, 134.1, 133.9, 132.6, 131.7, 129.9, 129.5, 129.1, 128.0, 127.7, 127.3, 124.1.

IR (NaCl): 3091, 1599, 1344, 1151.

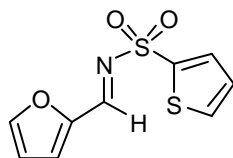
***N*-[*(E)*-Ferrocenilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (28)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) y ferrocenilcarbaldehído (2.14 g, 10 mmol) condujo a la imina **28** como un sólido rojo; rendimiento: 2.5 g (71%).

P. f. 145-147 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.04 (s, 1H, CH=N), 7.76 (dd, 1H, *J*= 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.67 (dd, 1H, *J*= 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.12 (dd, 1H, *J*= 3.9, 4.9 Hz, tiofeno), 4.85 (t, 2H, *J*= 1.9 Hz, Cp-H), 4.76 (t, 2H, *J*= 1.9 Hz, Cp-H), 4.21 (s, 5H, Cp'-H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.3, 139.9, 137.6, 133.1, 127.6, 75.0, 72.1, 71.4, 70.3.

**N-[(E)-2-Furilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (29)**

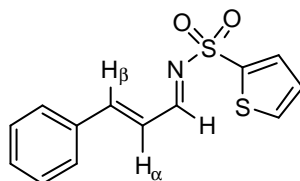
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) y 2-furfural (0.83 mL, 10 mmol) condujo a la imina **29** como un sólido marrón; rendimiento: 1.78 g (74%).

P. f. 112-114 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.77 (s, 1H, CH=N), 7.76 (d, 1H, J= 1.1 Hz, fur), 7.75 (d, 1H, J= 1.3 Hz, fur), 7.68 (dd, 1H, J= 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.38 (dd, 1H, J= 0.5, 3.7 Hz, fur), 7.11 (dd, 1H, J= 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 6.65 (dd, J= 1.7, 3.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.6, 150.1, 148.8, 138.5, 134.1, 133.9, 127.7, 125.3, 113.8.

IR (NaCl): 3098, 1594, 1520, 1274, 1210.

**N-[(1E,2E)-3-Fenil-2-propeniliden]-2-tienilsulfonamida (30)**

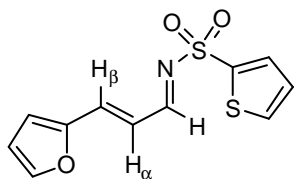
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) y cinamaldehído (1.25 mL, 10 mmol) condujo al producto **30** como un sólido blanco; rendimiento: 1.46 g (53%).

P. f. 105-107 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.76 (d, 1H, J= 9.4 Hz, CH=N), 7.76 (dd, 1H, J= 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.70 (dd, 1H, J= 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.58-7.55 (m, 2H, Ar), 7.51 (d, J= 15.8 Hz, H<sub>β</sub>), 7.47-7.41 (m, 3H, Ar), 7.14 (dd, 1H, J= 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 7.02 (dd, J= 9.4, 15.8 Hz, H<sub>α</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.0, 154.3, 138.9, 134.1, 133.9, 133.8, 131.8, 129.2, 128.7, 127.7, 124.6.

IR (NaCl): 3091, 2310, 2915, 1630, 1596.

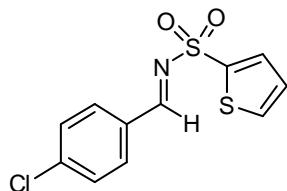
**N-[(1E, 2E)-3-(2-furil)-2-propeniliden]-2-tienilsulfonamida (31)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) y 3-(2-furil)acroleína (1.22 g, 10 mmol) condujo al producto **31** como un sólido marrón; rendimiento: 1.63 g (61%).

P. f. 115-116 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.70 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, CH=N), 7.78 (dd, 1H, *J* = 1.1, 3.7 Hz, fur), 7.72 (dd, 1H, *J* = 1.1, 4.9 Hz, fur), 7.62 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, fur), 7.32 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 7.16 (dd, 1H, *J* = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 6.90 (dd, 1H, *J* = 9.6, 15.5 Hz, H<sub>α</sub>), 6.84 (d, 1H *J* = 3.4 Hz, tiofeno), 6.58 (dd, *J* = 1.7, 3.4 Hz, tiofeno).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.3, 150.9, 147.8, 146.7, 138.9, 133.7, 133.6, 127.6, 122.1, 117.8, 113.1.

**N-[(E)-4-Clorofenilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (58)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) y *p*-Cl-benzaldehído (1.13 mL, 10 mmol) condujo al producto **58** como un sólido blanco; rendimiento: 2.4 g (84%).

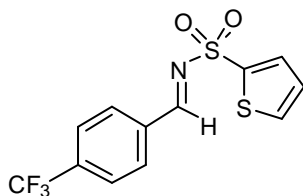
P. f. 110-112 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.97 (s, 1H, CH=N), 7.88 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ar), 7.80 (dd, 1H, *J* = 1.2, 3.7 Hz, tiofeno), 7.72 (dd, 1H, *J* = 1.2, 5.0 Hz, tiofeno), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 7.15 (dd, *J* = 3.9, 5.0 Hz, 1H, tiofeno).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 168.7, 141.7, 138.2, 134.3, 134.2, 132.4, 130.6, 129.6, 127.7.

EM (FAB+) *m/z*: 320.0 (100), 147 (47).

EMAR (FAB+): Calculado para (C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup> 320.0026, encontrado 320.0023.

**N-[(E)-4,4,4-Trifluorometilfenilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (59)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) y *p*-(4,4,4-trifluorometil)-benzaldehído (1.36 mL, 10 mmol) condujo al producto **59** como un sólido blanco; rendimiento: 2.7 g (87%).

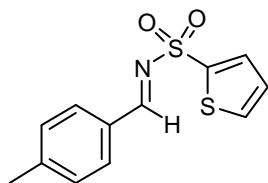
P. f. 125-127 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.05 (s, 1H, CH=N), 8.07 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.82 (dd, 1H, *J* = 1.2, 3.5 Hz, tiofeno), 7.77-7.73 (m, 3H, Ar y tiofeno), 7.17 (dd, 1H, *J* = 3.9, 4.9 Hz, tiofeno).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 168.4, 137.7, 136.2, 135.1, 134.6, 134.5, 131.4, 127.8, 126.1 (c, *J*<sub>C-F</sub> = 3.3 Hz), 125.0.

EM (FAB+) *m/z*: 320.0 (100), 147 (47).

EMAR (FAB+): Calculado para (C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup> 320.0026, encontrado 320.0023.

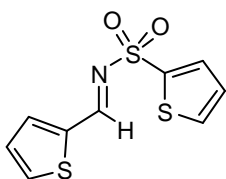
**N-[(E)-4-Metilfenilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (60)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) y *p*-tolualdehído (1.17 mL, 10 mmol) condujo al producto **60** como un sólido blanco; rendimiento: 1.8 g (68%).

P. f. 121-123 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H, CH=N), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, Ar), 7.77 (dd, 1H, *J* = 1.1, 3.6 Hz, tiofeno), 7.69 (dd, 1H, *J* = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.13 (dd, 1H, *J* = 3.8, 4.9 Hz, tiofeno), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.0, 146.7, 138.8, 133.9, 133.8, 133.7, 131.5, 129.9, 127.6, 30.8.

***N*-[(*E*)-2-Tienilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (61)**

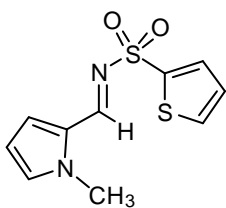
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) junto con el 2-tienilcarbaldehído (0.93 mL, 10 mmol) condujo al producto **61** como un sólido amarillo; rendimiento: 1.82 g (71%).

P. f. 145-147 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.08 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, CH=N), 7.82-7.78 (m, 2H, tiofeno), 7.77 (dd, 1H, *J* = 1.3, 3.8 Hz, tiofeno), 7.75 (dd, 1H, *J* = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.22 (dd, 1H, *J* = 3.8, 4.8 Hz, tiofeno), 7.13 (dd, 1H, *J* = 3.8, 4.9 Hz, tiofeno).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.3, 139.4, 138.8, 137.8, 137.2, 133.8, 133.7, 128.9, 127.6.

EMAR (FAB+): Calculado para (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup> 257.9638, encontrado: 257.9705.

***N*-[(*E*)-2-(*N*-Metilpirrolil)metiliden]-2-tienilsulfonamida (62)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-tienilsulfonamida **5c** (1.58 g, 10 mmol) junto con *N*-metilpirrol-2-carbaldehído (01.09 g, 10 mmol) condujo al producto **62** como un sólido amarillo; rendimiento: 1.80 g (71%).

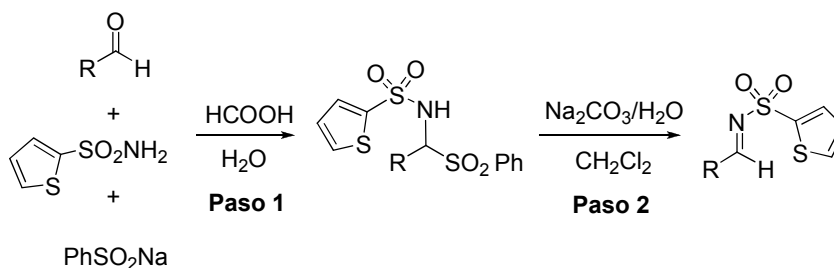
P. f: 133-135 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.72 (s, 1H, CH=N), 7.73 (dd, *J*=1.4, 3.8Hz, 1H, tiofeno), 7.64 (dd, *J*= 1.3, 4.8 Hz, 1H, tiofeno), 7.11 (dd, *J*= 3.8, 5.0 Hz, 1H, tiofeno), 7.06 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H, pirrol), 7.03 (dd, *J*= 1.5, 3.9 Hz, 1H, pirrol), 6.32 (dd, *J*= 2.4, 4.1 Hz, 1H, pirrol), 4.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.5, 140.7, 135.4, 132.6, 132.5, 131.7, 127.3, 127.2, 111.4, 37.5.

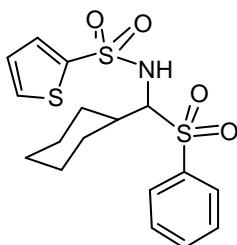


### Procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfonil aldiminas alifáticas




### Preparación del intermedio sulfonamido-sulfona (paso 1)

**Ciclohexil-fenilsulfonil-(2-tienilsulfonamido)metano (32)**



P. f. 128-129 °C

 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.87-7.84 (m, 2H, Ar), 7.64 (dt, 1H, *J* = 1.2, 7.2 Hz, Ar), 7.54-7.49 (m, 3H, Ar), 7.40 (dd, 1H, *J* = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 6.96 (dd, 1H, *J* = 3.8, 5.0 Hz, tiofeno), 5.52 (da, 1H, *J* = 10.3 Hz, NH), 4.48

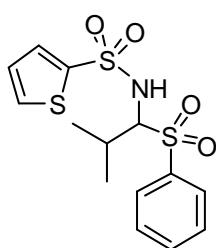
(dd, 1H,  $J = 2.9, 10.3$  Hz, CH), 2.43-2.33 (m, 1H, ciclohexilo), 2.03-1.99 (m, 1H, ciclohexilo), 1.76-1.59 (m, 4H, ciclohexilo), 1.34-1.21 (m, 2H, ciclohexilo), 1.10-0.87 (m, 3H, ciclohexilo).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.2, 129.4, 129.1, 127.3, 77.6, 37.2, 30.9, 27.1, 26.1, 25.6, 25.5.

EM (FAB+)  $m/z$ : 400.1 (8)  $[\text{M}^+ + \text{H}]$ , 258.1 (100)  $[\text{M}^+ - \text{PhSO}_2]$ , 176.0 (17).

EMAR (FAB $^+$ ): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_3$  ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ), 400.0633; encontrado, 400.0703.

### 1-Fenilsulfonil-1-tienilsulfonamido-2-metilpropano (63)



Siguiendo el procedimiento general, el 2-metilpropanal (0.91 mL, 10 mmol) se transformó en el compuesto **63** (sólido blanco); rendimiento: 2.25 g (63%).

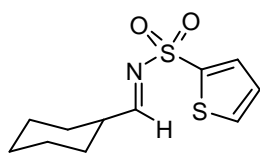
P. f. 103-105 °C

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.90 -7.87 (m, 2H, Ar), 7.65 (dt,  $J = 1.4, 6.4$  Hz, 1H, Ar), 7.73 (dt, 1H,  $J = 1.4, 6.6$  Hz, Ar), 7.50 (dd, 1H,  $J = 1.4, 5.0$  Hz, tiofeno), 7.38 (dd, 1H,  $J = 1.3, 3.8$  Hz, tiofeno), 6.96 (dd, 1H,  $J = 3.8, 5.0$  Hz, tiofeno), 5.67 (da, 1H,  $J = 10.5$  Hz, NH), 4.54 (dd, 1H,  $J = 3.1, 10.5$  Hz, CH), 2.72 (dsp, 1H,  $J = 2.9, 6.8$  Hz, CH-isopropilo) 1.06 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141.7, 136.8, 134.2, 132.3, 132.2, 129.4, 129.1, 127.3, 27.7, 20.7, 16.5.

### Preparación de las *N*-sulfonil aldiminas alifáticas (paso 2)

Una disolución del precursor sulfonamido-sulfona (7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) se adiciona a otra disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 mL). La mezcla resultante se agita vigorosamente durante 2h y tras el *proceso estándar de aislamiento*, se obtienen las iminas alquílicas como aceites incoloros.

**N-[(E)-Ciclohexilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (33)**

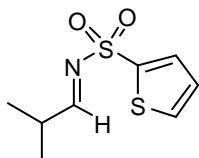
Siguiendo el procedimiento general, el precursor **32** (2.9 g, 7 mmol) se transformó en la imina **33** (aceite incoloro); rendimiento: 1.78 g (46%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.40 (d, 1H,  $J$  = 4.3 Hz, CH=N), 7.70-7.67 (m, 2H, tiofeno), 7.10 (dd, 1H,  $J$  = 4.0, 4.7 Hz, tiofeno), 2.45 - 2.41 (m, 1H, CH), 1.83 - 1.61 (m, 5H, ciclohexilo), 1.35-1.14 (m, 5H, ciclohexilo).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.1, 137.7, 134.1, 134.0, 127.6, 28.1, 25.4, 25.1, 24.8.

EM (FAB+)  $m/z$ : 258.1 (100) [ $\text{M}^+\text{H}$ ], 176.0 (27), 147.0 (26).

EMAR (FAB $^+$ ): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}_2$  ( $\text{M}^+\text{H}$ ), 258.0544; encontrado, 258.0619.

**N-[(E)-Isopropilmetiliden]-2-tienilsulfonamida (64):**

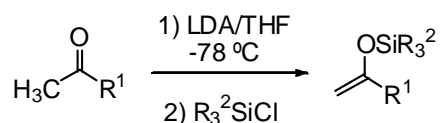
Siguiendo el procedimiento general el precursor **63** (2.25 g, 6 mmol) se transformó en la imina **64** (aceite incoloro); rendimiento: 540 mg (42%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.48 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H, CH=N), 7.73 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 3.8 Hz, tiofeno), 7.70 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.14 (dd, 1H,  $J$  = 3.8, 4.9 Hz, tiofeno), 2.79=2.64 (dsext, 1H,  $J$  = 4.8, 7.0 Hz, CH isopropilo), 1.17 (d, 6 H,  $J$  = 6.9 Hz,  $2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  182.0, 137.8, 134.3, 134.1, 127.7, 34.7, 17.9.

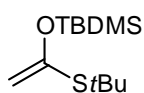
**4.4. SÍNTESIS DE LOS ÉTERES DE ENOL SILILADOS Y 1-SILOXIDIENOS****4.4.1 Síntesis de éteres de enol sililados**

**Procedimiento general para la síntesis de los éteres de enol sililados**



Sobre una disolución de diisopropilamina (15.4 mmol) en THF, se añade *n*BuLi a 0 °C y se tiene en agitación durante una hora. La temperatura se baja a -78 °C y tras 15 minutos a esa temperatura se añade el compuesto carbonílico (14 mmol). La mezcla se mantiene a dicha temperatura durante un intervalo de tiempo variable que oscila de las dos a las cuatro horas y transcurrido ese tiempo, se le añade de forma secuencial, la DMPU (16.8 mmol) y el agente sililante correspondiente (19.5 mmol). La reacción se sigue por cromatografía en capa fina y cuando se observa la desaparición del material de partida, se añade agua. Tras el *proceso estándar de aislamiento* se consigue obtener un bruto de reacción que puede ser utilizado sin mayor purificación en algunos casos. En caso de requerir purificación, se indican los eluyentes para su cromatografía en columna.

#### 1-*Terc*-butildimetilsililoxi, 1-*S-terc*-butiletileno (**12**)<sup>150</sup>



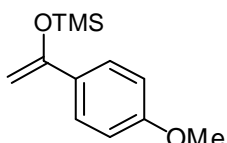
Sobre una disolución de *i*PrNH (2.15 mL, 15.4 mmol) en THF (2 mL), enfriada a -78 °C, se adiciona una disolución 2.5 M de *n*-BuLi en hexano (6.2 mL, 15.4 mmol). La mezcla se deja alcanzar 0 °C y se agita a 0 °C durante 20 min. La disolución se enfría de nuevo a -78 °C y se adiciona gota a gota el tioacetato de *terc*-butilo (1.95 mL, 14 mmol). La mezcla se agita a -78 °C durante 1.5 h y se añade DMPU (2.03 mL, 16.8 mmol) y, tras cinco minutos, se añade el cloruro de *terc*butildimetilsililo (2.95 mL, 19.5 mmol) disuelto en THF (2.5 mL). La reacción se deja evolucionar a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces se añade agua (15 mL) y la reacción se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento*, el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt, 1:1) usando sílice neutralizada con trietildiamina, obteniéndose **12** como un líquido amarillo; rendimiento: 3.2 g (93 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.70 (s, 1H, CH), 4.66 (s, 1H, CH), 1.37 (s, 9H, StBu), 0.93 (s, 9H, StBu), 0.19 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>).

150. Gennari, C.; Cozzi, P. G.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5965.

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.9, 104.3, 45.4, 31.4, 25.7, 18.1, -4.5.

**1-Trimetilsililoxi-1-(4-metoxifenil)etileno (17)**<sup>242</sup>

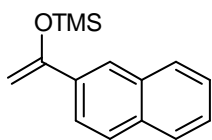


Sobre una disolución 2 M de LDA en THF (15.4 mmol), preparada del mismo modo que en la síntesis de **12**, se adiciona 4-metoxifenilmetilcetona (1.5 g, 10 mmol), tras 1.5 horas se adiciona DMPU (2.03 mL, 16.8 mmol) y a continuación TMSCl (2.95 mL, 19.5 mmol) recién destilado. Se obtuvo el producto **17** que se usó sin purificar; rendimiento: 1.8 mg (85%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55 (d, 2H,  $J$ = 9.0 Hz, Ar), 6.86 (d, 2H,  $J$ = 9.0 Hz, Ar), 4.82 (d, 1H,  $J$ = 1.8 Hz, CH), 4.36 (d, 1H,  $J$ = 1.8 Hz, CH), 3.81 (s, 3H, OMe), 0.82 (s, 9H, TMS)

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.7, 153.4, 130.2, 126.5, 113.4, 89.4, 55.2, 0.1

**1-Trimetilsililoxi-1-(2-naftil)etileno (18)**<sup>243</sup>



Sobre una disolución 2 M de LDA en THF (15.4 mmol), preparada del mismo modo que en la síntesis de **12**, se adiciona 2-naftilmetilcetona (1.7 g, 10 mmol), tras 1.5 horas se adiciona DMPU (2.03 mL, 16.8 mmol) y a continuación TMSCl (2.95 mL, 19.5 mmol) recién destilado. El producto se usó sin purificación posterior; rendimiento: 1.21 g (50%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.07 (s, 1H, Ar), 7.88-7.69 (m, 4H, Ar), 7.49-7.46 (m, 2H, Ar), 5.09 (d, 1H,  $J$ = 1.7 Hz, CH), 4.57 (d, 1H,  $J$ = 1.7 Hz, CH), 0.33 (s, 9H, TMS).

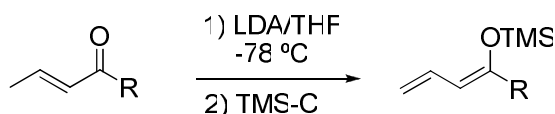
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.6, 134.7, 133.2, 128.5, 1278.6, 127.5, 126.0, 124.2, 123.3, 91.9, 0.1.

242. Moriarti, R. M.; Prakash, O.; Duncan, M. P. *Synthesis*, **1985**, 10, 943.

243. Coumbarides, G. S.; Eames, J.; Weerasooriya, N. *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals* **2001**, 44, 871.

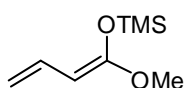
#### 4.4.2 Síntesis de dienolatos sililados

##### Procedimiento general para la síntesis de los dienolatos sililados



Sobre una disolución de *i*PrNH (15.4 mmol) en THF, se añade *n*-BuLi a 0 °C y se mantiene en agitación durante una hora. La temperatura se baja a -78 °C y tras 15 minutos a esa temperatura se añade el compuesto carbonílico (14 mmol). La mezcla se mantiene a dicha temperatura durante un intervalo de tiempo variable que oscila de las dos a las cuatro horas y transcurrido ese tiempo, se le añade de forma secuencial, DMPU (16.8 mmol) y el agente sililante TMS-Cl (19.5 mmol). La reacción se sigue por cromatografía en capa fina y cuando se observa la desaparición del material de partida, se añade agua. Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene un bruto de reacción que en la mayoría de los casos puede utilizarse directamente. En caso de requerir una purificación posterior se indican las condiciones de esta purificación.

##### 1-Metoxi-1-trimetilsililoxi-1-3, butadieno (**66**)<sup>207</sup>



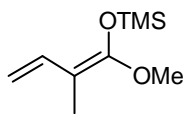
Siguiendo el procedimiento general, el crotonato de metilo (2.1 mL, 20 mmol) se transformó en el sililoxidieno **66**.; rendimiento: 2.82 g (83%, líquido amarillo).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.48 (dt, 1H, *J*= 10.43, 17.2 Hz), 4.85 (dd, 1H, *J*= 2.0, 16.8 Hz), 4.60 (dd, 1H, *J*= 1.7, 10.3 Hz), 4.49 (d, 1H, *J*= 10.3 Hz, H), 3.57 (s, 3H, OMe), 0.22 (s, 9H, TMS)

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.6, 132.3, 106.8, 80.4, 54.8, 0.2.

EM (IE+) *m/z*: 172.0917 (8%), 68.0261 (100%)

207. Grunwell, J. R.; Karipides, A.; Wigal, C. T.; Heinzman, S. W.; Parlow, J.; Surso, J. A.; Cayton, L.; Fleitz, F. J.; Daffner, M.; Stevens, J. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 91.

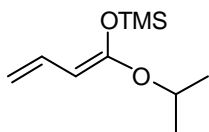
**1-Metoxi-1-trimetilsililoxi,2-metil-1-3,butadieno (67)**<sup>244</sup>

Siguiendo el procedimiento general, el 2-metil-2-butenato de metilo (1.9 mL, 16 mmol) se transformó en el sililoxidieno **67**; rendimiento: 2.90 g (99%, líquido amarillo).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.83 - 6.57 (m, 1H, CH vinílico), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 3.57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.65 (d, 3H, J= 14.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.24 (s, 9H, TMS).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 134.6, 134.2, 107.6, 107.4, 56.9, 56.1, 10.7, 9.9, 0.1.

EM (IE+) m/z: 186.1190 (10%), 114.0676 (39%), 83.0496 (100%).

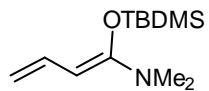
**1-Isopropoxi-1-trimetilsililoxi-1-3,butadieno (68)**

Siguiendo el procedimiento general, el 2-butenato de isopropilo (1.28 g, 10 mmol) se transformó en el sililoxidieno **68**; rendimiento: 1.3 g (68%, líquido amarillo).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.51 (dt, 1H, J= 10.4, 17.1 Hz), 4.80 (ddd, 1H, J= 0.6, 2.3, 17.3 Hz), 4.56 (ddd, 1H, J= 0.6, 2.3, 10.4 Hz), 4.48 (dd, 1H, J= 0.5, 10.3 Hz), 4.26 (sept, 1H, J= 6.1 Hz, CH isopropilo), 1.26 (d, 6H, J= 6.0 Hz, 2 CH<sub>3</sub>), 0.22 (s, 9H, TMS).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.0, 130.5, 118.2, 67.8, 39.4, 21.7, 1.8.

EM (IE+) m/z: 200.1332 (12%), 129.0916 (43%).

**1-terc-Butildimetilsililoxi-1-N,N-dimetilamino-1-3,butadieno (69)**<sup>209</sup>

Sobre una disolución de N,N-dimetil-2-butenamida (1.13 g, 10 mmol) en THF (50 mL) enfriada a -78 °C se adiciona *via cánula* una suspensión de KHMDS (2.19, 11 mmol) en THF (20 mL). La mezcla se agita a -78 °C durante 30 min y se trata con una disolución de TBDMSCl (1.66 g, 11 mmol) en THF (10 mL). La reacción se deja evolucionar a temperatura

244. Kim, G. T.; Wenz, M.; Park, J. I.; Hasserodt, J.; Janda, K. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1249.

208. Denmark, S. E.; Heemstra, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1038.

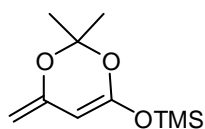
ambiente lentamente (1 h) tras lo cual se elimina el disolvente a presión reducida. Se añade pentano (50 mL) y las sales resultantes se filtran sobre Celita®. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo resultante se purifica por destilación, obteniéndose el dieno **69** como un líquido transparente; rendimiento: 1.74 g (77%).

P. eb: 60 °C (0.05 mm Hg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.54 (dt, *J* = 10.5, 17.1 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 2.2, 17.1 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 2.3, 10.5 Hz, 1H), 2.58 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>), 1.0 (s, 9H, tBu), 0.16 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.5, 133.4, 105.6, 89.1, 39.5, 25.6, 18.2, -4.6

**2,2-Dimetil-6-metiliden-4-trimetilsililoxi-1,3-diox-4-eno (70)**<sup>208</sup>



Siguiendo el procedimiento general, la 2,2-dimetil-(4*H*)-piran-2-ona (1.9 mL, 16 mmol) se transformó en el sililoxidieno **70**; rendimiento: 2.90 g (99%, líquido incoloro). Este dieno se purificó mediante destilación a presión reducida (p. eb= 54 °C,

P= 0.1 atm)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.75 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 1.52 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 0.30 (s, 9H, TMS).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.1, 150.9, 92.5, 92.4, 79.1, 20.1, 0.5.

207. Grunwell, J. R.; Karipides, A.; Wigal, C. T.; Heinzman, S. W.; Parlow, J.; Surso, J. A.; Cayton, L.; Fleitz, F. J.; Daffner, M.; Stevens, J. E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 91.



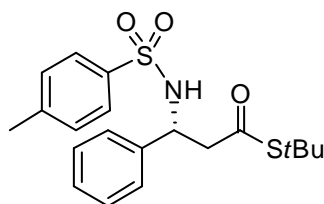
## 4.5. REACCIÓN DE MANNICH CATALÍTICA ASIMÉTRICA

### 4.5.1 Síntesis de derivados de $\beta$ -amino tioésteres

#### Procedimiento general para la reacción de Mannich catalítica asimétrica

Una disolución del complejo  $[4\text{-CuBr}]_2$  (7.8 mg,  $5.6 \cdot 10^{-3}$  mmol) y  $\text{AgClO}_4$  anhidro (2.2 mg, 0.011 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) se agita a temperatura ambiente y en ausencia de luz durante dos horas bajo atmósfera de argón. Sobre esta disolución se añade secuencialmente una disolución de la imina (0.11 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) y, tras cinco minutos, una disolución del correspondiente éter de enol sililado (0.22-0.44 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL). La reacción se mantiene a temperatura ambiente hasta completa desaparición del material de partida (seguimiento mediante cromatografía en capa fina, típicamente 12-48 h). La mezcla se filtra sobre Celita®, se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). El conjunto de filtrados se concentra a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (el eluyente se indica en cada caso).

#### (R)-3-Fenil-3-(4-metilfenilsulfonamido)propanotioato de *terc*-butilo (34)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **6** (28.5 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **12** (82 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 4:1), al compuesto **34** como un sólido blanco; rendimiento:

17.6 mg (39%). Tiempo de reacción: 5 horas.

P. f. 115-116 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -8$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

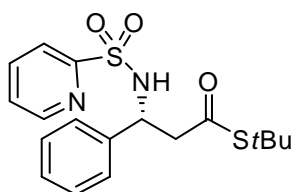
HPLC: ee= 90%. Daicel chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*S*)-**34**  $t_R = 20.6$  min, (*R*)-**34**  $t_R = 23.8$  min].

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.93-7.90 (m, 2H), 7.58 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz, Ar), 7.48 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz, Ar), 7.15 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz, Ar), 7.08 (dd, 2H,  $J = 3.6, 6.6$  Hz, Ar), 5.71 (da, 1H,  $J = 6.8$  Hz, NH), 4.68 (c, 1H,  $J = 6.6$  Hz, CH), 2.90 (dd,  $J = 6.7, 15.1$  Hz,

1H, -CH<sub>2</sub>-), 2.78 (dd, *J* = 5.9, 15.1 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 2.36 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 9H, *t*Bu).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 197.9, 131.3, 129.8, 129.4, 128.4, 128.0, 127.6, 127.1, 126.5, 55.2, 50.1, 48.7, 29.5, 21.4

**(*R*)-3-Fenil-3-(2-piridilsulfonamido)propanotioato de *terc*-butilo (35)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **10** (27 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **12** (82 mg, 0.33 mmol) condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1) al compuesto **35** como un sólido blanco; rendimiento: 26.9 mg (65%).

Tiempo de reacción: 5 horas.

P. f. 102-104°C.

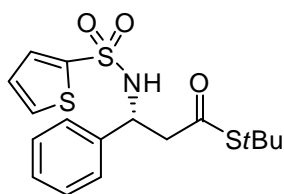
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -6 (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee = 39%. Daicel chiralpack AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**35** *t*<sub>R</sub> = 31.7 min, (*S*)-**35** *t*<sub>R</sub> = 41.3 min]

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.56 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, piridina), 7.74 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, piridina), 7.70 (dt, 1H, *J* = 1.8, 7.2 Hz, piridina), 7.36-7.32 (m, 1H, piridina), 7.14-7.06 (m, 5H, Ar), 6.07 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, NH), 4.90 (c, 1H, *J* = 6.2 Hz, CH), 3.01 (dd, 1H, *J* = 6.2, 15.3 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2.93 (dd, 1H, *J* = 6.2, 15.3 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 1.34 (s, 9H, *t*Bu).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 197.6, 157.7, 149.8, 138.8, 137.5, 128.3, 127.6, 126.7, 126.3, 122.0, 55.6, 50.0, 48.8, 29.5

EM (FAB+): *m/z* 379.0 [*M*<sup>+</sup>+1, 30], 289.0 (15), 247 (41), 185 (11), 159 (61), 131 (41).

**(R)-3-Fenil-3-(2-tienilsulfonamido)propanoato de *terc*-butilo (36)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **11** (27 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **12** (82 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 4:1), al compuesto **36** como un sólido blanco: rendimiento: 33.7 mg (80%). Tiempo de reacción: 5 horas.

P. f. 107-109°C.

$[\alpha]_D^{20} = +84$  (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

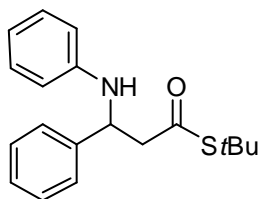
HPLC: ee= 91%. Daicel chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*S*)-**36**  $t_R$ = 21.4 min, (*R*)-**36**  $t_R$ = 35.8 min]. El producto **36** se obtuvo con un 99% ee por recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a partir de una muestra de 91% ee.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.46 (dd,  $J$ = 1.3, 5.0 Hz, 1H, tiofeno), 7.40 (dd,  $J$ = 1.3, 3.7 Hz, 1H, tiofeno), 7.22-7.18 (m, 3H, Ar), 7.14-7.11 (m, 2H, Ar), 6.92 (dd,  $J$ = 3.7, 4.9 Hz, 1H, tiofeno), 5.88 (da,  $J$ = 6.4 Hz, 1H, NH), 4.78 (c,  $J$ = 6.5 Hz, 1H, CH), 2.93 (dd,  $J$ = 6.5, 15.1 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 2.84 (dd,  $J$ = 6.5, 15.1 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.34 (s, 9H, *t*Bu).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 197.9, 141.3, 138.8, 132.3, 131.8, 128.5, 127.8, 127.1, 126.4, 55.5, 49.9, 48.8, 29.5.

EM (FAB+):  $m/z$  384.1 [ $M^+ + 1$ ] (35), 349.1 (19), 252 (92), 154.1 (100).

Análisis elemental: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>3</sub>: C:53.23, H: 5.52, N: 3.65, S:25.08, encontrado, C:53.05, H: 5.57, N: 3.69, S:24.99.

**(±)-3-Fenil-3-fenilamino-propanotioato de *terc*-butilo (57)**

Seguindo el procedimiento general, la reacción entre la imina **56** (19.9 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **12** (82 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-éter dietílico, 4:1), al compuesto **57** como un sólido amarillo; rendimiento: 20

mg (conv: 60%, 58%).

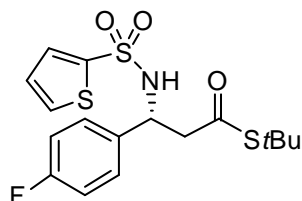
Tiempo de reacción: 24 horas.

P.f. 101-102 °C.

HPLC: ee= 0%. Daicel Chiralpack AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 0.6 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*S*)-**57**  $t_R$ = 14.9 min; (*R*)-**57**  $t_R$ = 16.2 min].

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39-7.24 (m, 5H, Ar), 7.09 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, Ar), 6.67 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, Ar), 6.56 (d, 2H,  $J$  = 8 Hz, Ar), 4.80 (t, 1H,  $J$  = 6.7 Hz, NH), 2.90 (d, 2H,  $J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.41 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  198.6, 146.5, 141.8, 129.0, 128.7, 127.4, 126.3, 117.8, 56.0, 51.9, 48.6, 29.7.

**(*R*)-3-(4-Fluorofenil)-3-(2-tienilsulfonamido)propanotioato de *terc*-butilo (37)**

Seguindo el procedimiento general, la reacción entre la imina **19** (22.7 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **12** (82 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **37** como un sólido blanco. Rendimiento =

26.4 mg, 60%.

Tiempo de reacción: 22 horas.

P. f. 127-129 °C.

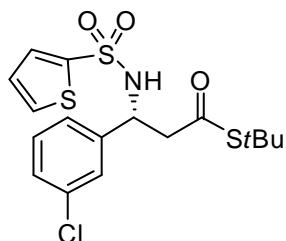
$[\alpha]_D^{20}$  = +34 ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HPLC:** ee= 82%. Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 254.4 nm; tiempos de retención. (*S*)- **37**  $t_R$ = 25.5 min; (*R*)- **37**  $t_R$ = 30.5 min].

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 4.8 Hz, tiofeno), 7.40 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.14 - 7.09 (m, 2H, Ar), 6.95 - 6.87 (m, 3H), 5.93 (da, 1H,  $J$  = 6.7 Hz, NH), 4.77 (c, 1H,  $J$  = 6.0 Hz, CH), 2.90 (dd, 1H,  $J$  = 6.6, 15.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.81 (dd, 1H,  $J$  = 6.0, 15.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.35 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  198.0, 162.1 (d,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 245.3 Hz), 141.2, 134.5 (d,  $^4J_{\text{C-F}}$  = 3.3 Hz), 132.4, 131.9, 128.2 (d,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 8.2 Hz), 127.1, 115.4 ( $^2J_{\text{C-F}}$  = 21.4 Hz), 54.8, 49.8, 40.9, 29.4.

**(*R*)-3-(3-Clorofenil)-3-(2-tienilsulfonamido)propanotioato de *terc*-butilo (**38**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **21** (31.2 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **12** (82 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 4:1) al compuesto **38** como un sólido blanco; rendimiento: 36.7 mg (80%).

Tiempo de reacción: 12 horas.

P. f. 114-116 °C.

$[\alpha]_D^{20}$  = +29 (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

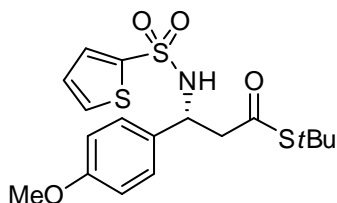
**HPLC:** ee= 88%. Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 254.1 nm; tiempos de retención: (*S*)-**38**  $t_R$ = 16.5 min; (*R*)-**38**  $t_R$ = 21.2 min]. El producto **38** se obtuvo con un 98% ee por recristalización en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /*n*-hexano a partir de una muestra de 88% ee.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.40 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.19 - 7.13 (m, 2H, Ar), 7.09 (s, 1H, Ar), 7.06 - 7.03 (m, 1H, Ar), 6.94 (dd, 1H,  $J$  = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 5.97 (da, 1H,  $J$  = 6.8 Hz, NH), 4.75 (c, 1H,  $J$  = 6.1 Hz, CH), 2.87 (dd, 1H,  $J$  = 6.8, 15.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.80 (dd, 1H,  $J$  = 5.5, 15.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.36 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.9, 141.1, 134.4, 132.4, 132.0, 129.7, 128.0, 127.1, 126.7, 124.7, 124.6, 55.0, 49.5, 49.1, 29.5.

EM (FAB+):  $m/z$  418.1 [ $M^+ + 1$ , 30], 285.1 (100).

**(R)-3-(4-Metoxifenil)-3-(2-tienilsulfonamido)propanotioato de *terc*-butilo (39)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **23** (30.9 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **12** (82 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 5:1), al compuesto **39** como un sólido blanco; rendimiento: 26.3 mg (58%).

Tiempo de reacción: 72 horas.

P. f. 106-108 °C.

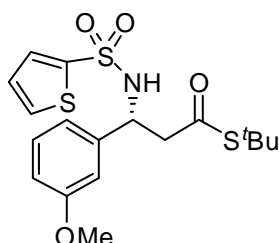
$[\alpha]_D^{20} = +12$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

HPLC: ee= 81%. Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (S)-**39**  $t_R$ = 21.1 min; (R)- **39**  $t_R$ = 24.5 min].

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.40 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.05 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz, Ar), 6.94 (dd, 1H,  $J$  = 3.7, 4.9 Hz, Tiofeno), 6.73 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz, Ar), 5.77 (da, 1H,  $J$  = 6.7 Hz, NH), 4.73 (c, 1H,  $J$  = 6.4 Hz, NH), 3.75 (s, 3H, OMe), 2.93 (dd, 1H,  $J$  = 6.5, 15.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.83 (dd, 1H,  $J$  = 15.9, 15.2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.35 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  198.0, 159.1, 141.4, 132.3, 131.8, 130.9, 127.7, 127.1, 113.4, 55.2, 55.0, 50.0, 48.8, 29.5.

EM (FAB+):  $m/z$  414.2 [ $M^+ + 1$ , 20], 267.1 (63), 107.1 (24).

**(R)-3-(3-Metoxifenil)-3-(2-tienilsulfonamido)propanotioato de *terc*-butilo (40)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **24** (30.9 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **12** (82 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **40** como un sólido blanco; rendimiento: 41.3 mg (91%).

Tiempo de reacción: 12 horas.

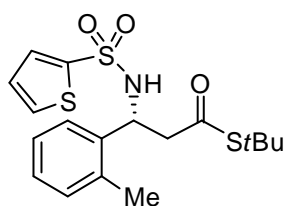
P.f. 112-114 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +43$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee= 83%. Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*S*)-**39**  $t_R$ = 27.9 min; (*R*)-**39**  $t_R$ = 39.4 min]. El producto **40** se obtuvo con un 94% ee por recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-hexano a partir de una muestra de 83% ee.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47 (dd, 1H, *J* = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.40 (dd, 1H, *J* = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.13 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, Ar), 6.92 (dd, 1H, *J* = 3.7, 4.9 Hz, Ar), 6.75 - 6.70 (m, 2H), 6.64 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 5.88 (da, 1H, *J* = 6.8 Hz, NH), 4.76 (c, 1H, *J* = 6.4 Hz, CH), 3.71 (s, 3H, OMe), 2.93 (dd, 1H, *J* = 6.4, 15.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.84 (dd, 1H, *J* = 5.8, 15.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.36 (s, 9H, *t*Bu).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 197.9, 159.6, 132.4, 131.8, 129.5, 127.1, 118.7, 113.6, 111.8, 55.4, 55.1, 49.9, 48.8, 29.5.

**(R)-3-(2-Metilfenil)-3-(2-tienilsulfonamido)propanotioato de *terc*-butilo (41)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **25** (29.1 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **12** (82 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 6:1), al compuesto **41** como un sólido blanco; rendimiento: 33.6 mg (77%).

Tiempo de reacción: 14 horas.

P.f. 107-109 °C.

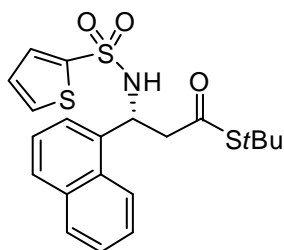
$[\alpha]_D^{20} = -23$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

HPLC: ee= 93%. Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 70:30; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (S)-41  $t_R$ = 9.8 min; (R)-41  $t_R$ = 13.9 min].

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 5.0 Hz, tiofeno), 7.36 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 3.8 Hz, tiofeno), 7.15 - 7.13 (m, 1H, Ar), 7.09 - 7.03 (m, 3H, Ar), 6.90 (dd, 1H,  $J$  = 3.8, 5.0 Hz, tiofeno), 5.70 (da, 1H,  $J$  = 6.8 Hz, NH), 5.04 (c, 1H,  $J$  = 6.5 Hz, CH), 2.89 (dd, 1H,  $J$  = 6.9, 14.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.82 (dd, 1H,  $J$  = 6.9, 14.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (s, 3H, Me), 1.35 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.7, 141.2, 136.9, 134.7, 132.2, 131.8, 130.5, 127.7, 127.1, 126.3, 126.0, 51.7, 49.5, 48.7, 29.5, 19.0.

**(R)-3-(1-Naftil)-3-(2-tienilsulfonamido)propanotioato de *terc*-butilo (42)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **26** (34.6 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **12** (82 mg, 0.33 mmol) condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano:AcOEt, 6:1) al compuesto **42** como un sólido blanco: rendimiento: 40.7 mg (86%).

Tiempo de reacción: 13 horas.

P.f. 101-102 °C.

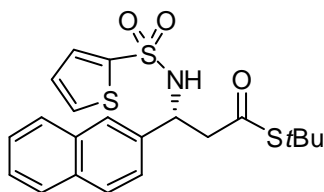
$[\alpha]_D^{20} = -58$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

HPLC: ee= 88%. Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 85:15; 0.5 mL/min; 210 nm; tiempos de retención: (S)-42  $t_R$ = 61.8 min; (R)-42  $t_R$ = 80.59 min].

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92 (d, 1H,  $J$  = 8.8 Hz, Ar), 7.83 (d, 1H,  $J$  = 8.8 Hz, Ar), 7.72 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz, Ar), 7.54 - 7.45 (m, 2H, Ar), 7.42 - 7.37 (m, 2H, Ar), 7.34 - 7.29 (m, 2H, Ar), 6.82 (dd, 1H,  $J$  = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 5.98 (da, 1H,  $J$  = 6.8 Hz, NH), 5.64 (c, 1H,  $J$  = 6.4 Hz, CH), 3.07 (dd, 1H,  $J$  = 6.4, 15 Hz, CH), 3.07 (dd, 1H,  $J$  = 5.8, 15 Hz, CH), 1.33 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.9, 141.0, 134.3, 133.7, 132.4, 131.8, 129.9, 129.0, 128.5, 127.0, 126.6, 125.7, 125.1, 124.3, 122.1, 51.8, 49.5, 48.8, 29.5.



**(R)-3-(2-Naftil)-3-(2-tienilsulfonamido)propanotioato de *terc*-butilo (43)**

= 33.6 mg, 71%.

Tiempo de reacción: 19 horas.

P.f. 109-110 °C.

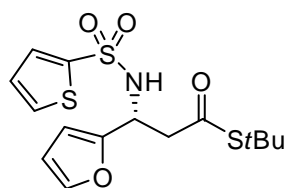
$[\alpha]_D^{20} = +32$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee= 91%. Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (S)-**43**  $t_R$ = 29.3 min; (R)-**43**  $t_R$ = 58.3 min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65-7.56 (m, 3H, Ar), 7.46 (s, 1H, Ar), 7.35-7.24 (m, 2H, Ar), 7.24 (s, 1H, Ar), 7.12 (s, 1H, Ar), 7.10 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, Ar), 6.68 (dd, 1H, *J* = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 5.87 (da, 1H, *J* = 7.2 Hz, NH), 4.83 (c, 1H, *J* = 6.4 Hz, CH), 2.89 (dd, 1H, *J* = 5.8, 15.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.80 (dd, 1H, *J* = 5.8, 15.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.29 (s, 9H, *t*Bu).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 197.9, 141.4, 136.2, 133.0, 132.8, 132.4, 131.8, 128.4, 127.9, 127.5, 127.0, 126.3, 126.1, 125.7, 124.0, 55.7, 49.9, 48.9, 29.5

EM (IE<sup>+</sup>): 326(31), 252 (100), 147 (49), 104 (40).

**(R)-3-(2-Furil)-3-(2-tienilsulfonamido)propanotioato de *terc*-butilo (44)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **28** (26.5 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **12** (82 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **43** como un sólido blanco; rendimiento: 35.7 mg (87%).

Tiempo de reacción: 28 horas.

P.f. 101-102 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +12$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HPLC:** ee= 49%. Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*S*)-**44**  $t_R$ = 21.3 min; (*R*)-**44**  $t_R$ = 28.0 min].

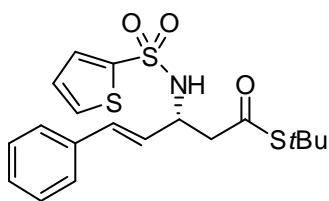
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52-7.50 (m, 2H, Ar), 7.21 (t,  $J$  = 0.8 Hz, 1H, Fur), 6.99 (dd, 1H  $J$  = 3.8, 4.9 Hz, tiofeno), 6.18 (dd, 1H,  $J$  = 1.8, 3.1 Hz, tiofeno), 6.05 (dd, 1H,  $J$  = 0.8, 3.2 Hz, Ar), 5.69 (da, 1H,  $J$  = 8.6 Hz, NH), 4.89 (dt, 1H,  $J$  = 6.1, 8.5 Hz, CH), 3.03 (dd, 1H,  $J$  = 5.7, 15.4 Hz, CH), 2.90 (dd, 1H,  $J$  = 6.2, 15.5 Hz, CH), 1.39 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.3, 151.2, 142.2, 141.4, 132.3, 131.9, 127.1, 110.3, 107.4, 49.1, 48.8, 47.5, 29.5.

EM ( $\text{IE}^+$ ): 270 (21), 227(68), 96 (23).

#### 4.5.2 Reacción con iminas $\alpha$ , $\beta$ -insaturadas

##### (*3R,4E*)-5-Fenil-3-(2-tienilsulfonamido)-4-pentenotioato de *terc*-butilo (**45**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **30** (30.5 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **12** (82 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **45** como un sólido amarillo pálido;

rendimiento: 17.9 mg (40%).

Tiempo de reacción: 43 horas.

P.f. 104-105 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +12$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HPLC:** ee= 71%. Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 254.4 nm; tiempos de retención: (*S*)-**45**  $t_R$ = 21.7 min; (*R*)-**45**  $t_R$ = 34.2 min].

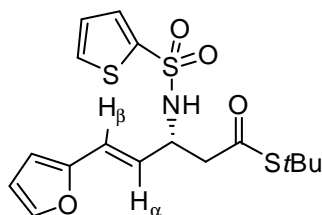
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.54 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.45 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.25 - 7.14 (m, 5H, Ar), 6.94 (dd, 1H,  $J$  = 3.7, 4.9 Hz,

tiofeno), 6.35 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, CH), 5.54 (da, 1H,  $J = 7.9$  Hz, NH), 4.36-4.28 (m, 1H, CH), 2.75 (dd, 1H,  $J = 0.9, 5.2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1.37 (s, 9H, tBu).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  198.4, 135.9, 135.1, 132.4, 132.3, 131.8, 130.1, 128.5, 127.9, 127.3, 126.5, 53.7, 49.1, 48.5, 29.6.

EM (FAB+):  $m/z$  410.1 [ $M^+ + 1$ , 27], 341.1 (10), 263 1 (65) 175.1 (42), 118.1 (12).

**(3*R*,4*E*)-5-(2-Furil)-3-(2-tienilsulfonamido)-4-pentenotioato de *terc*-butilo (46)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **31** (30.5 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **12** (82 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **46** como un sólido blanco; rendimiento: 36.4 mg (83%).

Tiempo de reacción: 12 horas.

P.f. 97-99 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +21$  (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>), 60% ee.

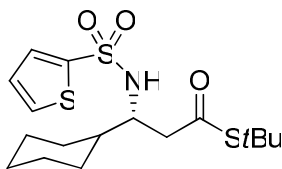
HPLC: 60% ee Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 254.4 nm; tiempos de retención: (*S*)-**46**  $t_R = 25.6$  min; (*R*)-**46**  $t_R = 29.5$  min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.59 (dd, , 1H,  $J = 1.3, 3.7$  Hz, tiofeno), 7.50 (dd, 1H,  $J = 1.3, 5.0$  Hz, tiofeno), 7.30 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz, fur), 7.00 (dd, , 1H,  $J = 3.7, 5.0$  Hz, tiofeno), 6.31 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H, fur), 6.24 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, H<sub>β</sub>), 6.17 (da, 1H,  $J = 3.3$  Hz, ), 5.92 (dd,  $J = 6.8, 15.9$  Hz, 1H, Ha), 5.62 (da, 1H,  $J = 8.1$  Hz, NH), 4.38-4.29 (m, 1H, CH), 2.82-2.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.40 (s, 9H, tBu).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  198.0, 151.5, 142.2, 141.7, 132.4, 131.8, 127.2, 124.9, 120.4, 111.2, 108.9, 53.3, 48.9, 40.4, 29.6.

### 4.5.3 Reacción con iminas alifáticas enolizables

#### (*R*)-3-(Ciclohexil)-3-(2-tienilsulfonamido)propanotioato de *terc*-butilo (**47**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **33** (30.5 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **12** (82 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **47** como un sólido blanco; rendimiento: 29.9 mg (70%).

Tiempo de reacción: 5 horas.

P.f. 104-105 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -123$  ( $c$  0.6, CHCl<sub>3</sub>),

**HPLC**: ee= 88%. Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 254.4 nm; tiempos de retención: (*S*)-**47**  $t_R$ = 21.7 min; (*R*)-**47**  $t_R$ = 34.2 min]. El producto **47** se obtuvo con un 94% ee por recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-hexano a partir de una muestra de 76% ee.

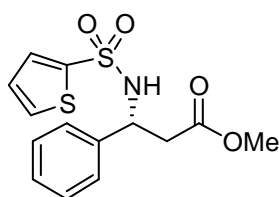
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.60 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.56 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.06 (dd, 1H,  $J$  = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 5.33 (da, 1H,  $J$  = 8.9 Hz, NH), 3.43 - 3.34 (m, 1H, CH), 2.64 (dd, 1H,  $J$  = 4.4 Hz, 15.9 Hz, 1H), 2.44 (dd, 1H,  $J$  = 5.8, 15.9 Hz, 1H), 1.83 - 1.48 (m, 5H), 1.20 - 1.09 (m, 5H). 1.42 (s, 9H, *t*Bu).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  198.9, 131.9, 131.6, 130.1, 127.3, 56.7, 48.7, 44.8, 29.7, 29.4, 29.0, 26.1, 26.0.

**EM** (EI)  $m/z$ : 258 (100) [ $M^+$ -SO<sub>2</sub>-(2-tienil)], 242 (21), 190 (36), 176(31), 147(45), 95 (25).

#### 4.5.4 Síntesis de $\beta$ -sulfonilamino ésteres

##### (*R*)-3-Fenil-3-(2-tienilsulfonamido)propanoato de metilo (**48**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **11** (112.2 mg, 0.44 mmol) y el éter de enol sililado **13** (288  $\mu$ L, 1.32 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 5:1), al compuesto **48** como un sólido blanco; rendimiento: 135 mg (75%).

Tiempo de reacción: 8 horas.

P.f. 123-125 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +29$  (c 0.7, CHCl<sub>3</sub>),

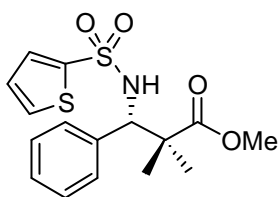
HPLC: ee= 80%. Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano/*i*-PrOH 90:10; 1 ml/min; 245.4 nm; tiempos de retención: (*S*)-**48**  $t_R$ = 25.4 min; (*R*)-**48**  $t_R$ = 30.0 min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.45 (dd, 1H,  $J$  = 1.1, 4.9 Hz, tiofeno), 7.40 (dd, 1H,  $J$  = 1.1, 3.7 Hz, tiofeno), 7.20 - 7.12 (m, 5H, Ar), 6.91 (dd, 1H,  $J$  = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 6.06 (da, 1H,  $J$  = 7.8 Hz, NH), 4.83 (c, 1H,  $J$  = 6.5 Hz, CH), 3.56 (s, 3H, OMe), 2.88 (dd, 1H,  $J$  = 6.3, 15.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.79 (dd, 1H,  $J$  = 6.3, 15.9 Hz, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170.9, 141.3, 139.0, 132.3, 131.8, 128.5, 127.8, 127.1, 126.2, 54.6, 51.8, 41.1.

MS (EI):  $m/z$  325 (8.5) [M<sup>+</sup>], 294 (49.4), 252 (80.2), 178 (100), 146(93).

##### (*R*)-3-Fenil-3-(2-tienilsulfonamido)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (**49**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **11** (111.2 mg, 0.44 mmol) y el éter de enol sililado **14** (268  $\mu$ L, 1.32 mmol) condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano: AcOEt, 4:1) al compuesto **49** como un sólido blanco. Rendimiento:

119 mg (77%).

Tiempo de reacción: 3 horas.

P.f= 127-129 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +146$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee= 86%. Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 245.4 nm; tiempos de retención: (*R*)-**49**  $t_R$ = 16.0 min; (*S*)-**49**  $t_R$ = 19.1 min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30 (dd, 1H, *J* = 1.2, 4.9 Hz, tiofeno), 7.16 - 7.12 (m, 4H, Ar), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 6.72 (dd, *J* = 3.7, 4.9 Hz, 1H), 6.72 (sa, 1H, NH), 4.42 (s, 1H, CH), 3.65 (s, 3H, OMe), 1.37 (s, 3H, Me), 1.11 (s, 3H, Me).

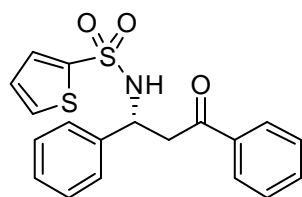
<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.4, 141.7, 136.9, 131.8, 131.2, 127.9, 127.7, 127.6, 126.7, 65.0, 52.1, 47.0, 24.8, 22.5.

EM (EI): *m/z* 353 (43), 294 (100), 279 (67), 266 (50).

Análisis elemental. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 54.37; H, 5.42; N, 3.96; S, 18.14. encontrado: C, 54.59; H, 5.59; N, 3.83; S, 18.30.

#### 4.5.5 Síntesis de derivados de β-amino cetonas

##### (*R*)-1,3-Difenil-3-(2-tienilsulfonamido)-1-propanona (**50**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **11** (111.2 mg, 0.44 mmol) y el éter de enol sililado **16** (270.6 μL, 1.32 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 5:1), al compuesto **50** como un sólido blanco; rendimiento: 116

mg (71%).

Tiempo de reacción: 48 horas.

P.f. 105-107 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +33$  (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>),.

HPLC: ee= 93%. Daicel Chiralpak OD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 245.4 nm; tiempos de retención: (*R*)-**50**  $t_R$ = 35.5 min; (*S*)-**50**  $t_R$ = 55.8 min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 - 7.81 (m, 2H, Ar), 7.55 (dt, *J* = 2.0, 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.48 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.20 (m, 5H, Ar), 6.93 (dd, 1H, *J* = 3.7, 4.9 Hz,

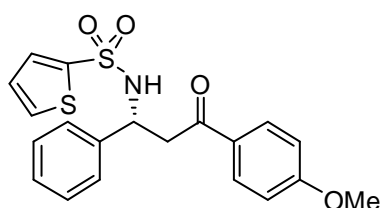
tiofeno), 5.96 (da, 1H,  $J = 7.0$  Hz, NH), 4.98 (c, 1H,  $J = 6.2$  Hz, CH), 3.64 (dd, 1H,  $J = 5.4, 17.3$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3.49 (dd, 1H,  $J = 6.2, 17.3$  Hz, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  197.7, 141.2, 139.6, 133.6, 132.4, 131.8, 128.7, 128.6, 128.0, 127.1, 126.6, 54.7, 44.6.

EM (IE):  $m/z$  251(20), 210(24), 207(57), 147(100).

**Análisis Elemental:** calculado: C: 61.43, H: 4.61, N: 3.77, S: 15.31 encontrado: C: 61.14, H: 5.11, N: 3.39, S: 15.2.

**(R)-3-Fenil-1-(4-metoxifenil)-3-(2-tienilsulfonamido)-1-propanona (51)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **11** (27.0 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol silitado **17** (73.9 mg, 0.33 mmol) condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 4:1) al compuesto **51** como un sólido blanco; rendimiento: 35.2 mg (80%).

Tiempo de reacción: 48 horas.

P.f. 96-98 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -64$  (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

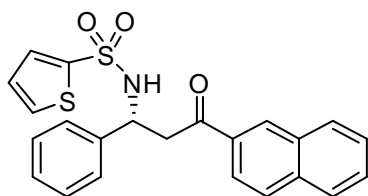
HPLC: ee= 85%. Daicel Chiralpack AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 254.1 nm; tiempos de retención: (S)-**51**  $t_R = 88.1$  min; (R)-**51**  $t_R = 94.0$  min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.79 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.45 (dd, 1H,  $J = 1.1, 4.9$  Hz, tiofeno), 7.42 (dd, 1H,  $J = 1.1, 3.7$  Hz, tiofeno), 7.21-7.17 (m, 5H, Ar), 6.91 (dd, 1H,  $J = 3.8, 4.9$  Hz, tiofeno), 6.87 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar), 6.14 (da, 1H,  $J = 7.0$  Hz, NH), 4.96 (c, 1H,  $J = 6.0$  Hz, CH), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.54 (dd, 1H,  $J = 5.5, 17.0$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3.40 (dd, 1H,  $J = 6.1, 17.0$  Hz, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  196.2, 163.9, 141.1, 139.8, 132.4, 131.8, 130.4, 129.5, 128.6, 127.7, 127.2, 126.6, 113.8, 55.5, 54.9, 44.2.

EM (FAB<sup>+</sup>): 402 (35) [M<sup>+</sup>+1], 252 (33), 154 (63), 135 (100), 106 (10), 77 (17).

EMAR calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 402.0824; encontrado 402.0834.

**(R)-3-Fenil-1-(2-naftil)-3-(2-tienilsulfonamido)-1-propanona (52)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **11** (27.0 mg, 0.11 mmol) y el éter de enol sililado **18** (78.8 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 6:1), al compuesto **52** como un

sólido blanco; rendimiento: 41.7 mg (90%).

Tiempo de reacción: 48 horas.

P.f. 115-117 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -134$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee= 86%. Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano/*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 254.1 nm; tiempos de retención: (S)- **52**  $t_R$  = 16.2 min; (R)- **52**  $t_R$  = 20.1 min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.34 (s, 1H, Ar), 7.93 - 7.82 (m, 4H, Ar), 7.62 - 7.52 (m, 2H, Ar), 7.46 - 7.44 (m, 2H, Ar), 7.24 - 7.18 (m, 5H, Ar), 6.92 (dd, 1H, *J* = 3.8, 4.9 Hz, tiofeno), 6.00 (da, 1H, *J* = 6.9 Hz, NH), 5.04 (c, 1H, *J* = 6.2 Hz, CH), 3.78 (dd, 1H, *J* = 5.7, 17.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.62 (dd, 1H, *J* = 6.1, 17.7 Hz, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 197.6, 141.2, 139.6, 135.7, 133.6, 132.5, 132.3, 131.9, 130.0, 129.6, 128.8, 128.8, 128.6, 128.5, 127.8, 127.7, 127.1, 126.9, 126.6, 123.4, 54.8, 44.6.

#### 4.5.6 Desprotección del grupo 2-tienilsulfonamido

##### Procedimiento general para la desprotección del grupo 2-tienilsulfonamido.

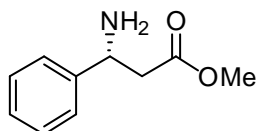
Una disolución de la sulfonamida (0.1 mmol) en MeOH (1 mL) se trata a temperatura con virutas de Mg<sup>0</sup> (1 mmol) previamente activado.<sup>245</sup> La mezcla se agita a temperatura ambiente y la evolución de la reacción se sigue mediante

<sup>245</sup>. Para la activación del magnesio se procede de la siguiente manera: 1g de Mg se dispone en una placa filtrante y se añaden 80 mL de HCl (5%) en 4 porciones de 20 mL. Posteriormente el Mg se lava con H<sub>2</sub>O (100 mL), EtOH (100 mL) y se seca a vacío durante 2 horas. Antes de participar en la reacción, el Mg se flamea varias veces a vacío.



cromatografía en capa fina. Una vez consumido el material de partida (típicamente 4-6 h), el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y se lava con H<sub>2</sub>O (20 mL). La fase orgánica se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL) y el conjunto de la fase orgánica se seca y se concentra a a presión reducida. El residuo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt) para conducir a los correspondientes amino-ésteres .

**(R)-3-Amino-3-fenilpropanoato de metilo (53)**<sup>158246</sup>



Siguiendo el procedimientro general, la reacción del compuesto **53** (50 mg, 0.13 mmol) con Mg (31 mg, 1.3 mmol) condujo al amino éster **29** que se obtuvo como un líquido incoloro; rendimiento: 19.3 mg (83%). Tiempo de reacción: 5 horas.

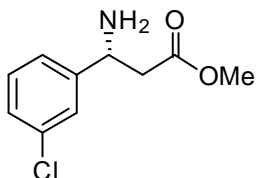
$[\alpha]_D^{20} = +16$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>), >99% ee.  $[\alpha]_D^{20}$  Lit= +20.9 (c 1.05, CHCl<sub>3</sub>), enantiopuro.

HPLC: ee= 99%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexane/*i*-PrOH 60:40; 0.8 ml/min; 210 nm; tiempos de retención: (S)-**53**  $t_R$ = 6.7 min; (R)-**53**  $t_R$ = 9.2 min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.25 (m, 5H, Ar), 4.28 (t, 1H, J= 6.5 Hz, CH), 3.68 (s, 3H, OMe), 2.68 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.66 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.70 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.5, 128.6, 128.5, 127.4, 126.2, 52.6, 51.7, 43.9.

**(R)-3-Amino-3-(3-clorofenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (54)**



Siguiendo el procedimientro general, la reacción del compuesto **38** (50 mg, 0.14 mmol) con Mg (34 mg, 1.4 mmol) condujo al amino éster **54**, que se obtuvo como un líquido incoloro; rendimiento: 24.9 mg (87%). Tiempo de reacción: 5 horas.

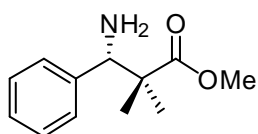
$[\alpha]_D^{20} = +6$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

158. Hata, S.; Iguchi, M.; Iwasawa, T.; Yamada, K. -I.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 721

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.20-7.08 (m, 2H, Ar), 7.12 (s, 1H, Ar), 7.10-7.05 (m, 1H), 4.32 (s, 1H, CH), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.70 (sa,  $\text{NH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.5, 129.7, 129.1, 128.6, 128.5, 127.4, 126.2, 52.6, 51.7, 43.9.

**(3R)-3-Amino-3-fenil-2,2-dimetilpropanoato de metilo (55)**<sup>160</sup>



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **49** (50 mg, 0.14 mmol) con Mg (34 mg, 1.4 mmol) condujo al amino éster **55**, que se obtuvo como un líquido incoloro; rendimiento: 24.9 mg (87%). Tiempo de reacción: 8 horas.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-7.25 (m, 5H, Ar), 4.32 (sa, 1H, NH), 3.69 (s, 3H, OMe), 1.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.8, 128.5, 128.1, 127.8, 127.3, 51.8, 51.4, 29.7, 23.6, 19.4.

## 4.6. REACCIÓN DE MANNICH VINÍLOGA CATALÍTICA ASIMÉTRICA

### 4.6.1 Reacción con dienolatos sililados acíclicos

#### Procedimiento general

Una disolución del complejo  $[\text{4-CuBr}]_2$  ( $5.6 \cdot 10^{-3}$  mmol) y  $\text{AgClO}_4$  (2.2 mg, 0.011 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) se agita a temperatura ambiente y en ausencia de luz durante dos horas bajo atmósfera de argón. Sobre dicha mezcla se adicionan secuencialmente una disolución de la imina correspondiente (0.11 mmol) disuelta en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) y el dienolato sililado.<sup>248</sup> La mezcla se agita a la temperatura adecuada hasta completa desaparición del material de partida (seguimiento mediante cromatografía en capa fina, típicamente 5-15 horas). Una vez consumido

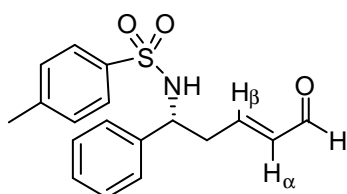
159. Xue, S.; Yu, S.; Deng, Y.; Wulff, W. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2271.

248. En el caso de dienos comerciales, éstos se adicionaron directamente. Aquellos dienos que debieron ser preparados con anterioridad a su uso, se añadieron a la reacción disueltos en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL).

el material de partida, la mezcla de reacción se filtra sobre Celita® y ésta se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL). El conjunto de filtrados se concentra a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (los eluyentes se indican en cada caso).

#### 4.6.1.1 Síntesis de derivados de $\gamma$ -aminoaldehídos $\alpha$ - $\beta$ -insaturados

##### (5*R*,2*E*)-5-Fenil-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenal (**72**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **6** (30 mg, 0.11 mmol) y el dieno **65** (38  $\mu$ L, 0.22 mmol) condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 5:1) al compuesto **72** como un sólido blanco; rendimiento

= 16 mg, 44%. Tiempo de reacción: 10 horas.

P. f. 96-98 °C.

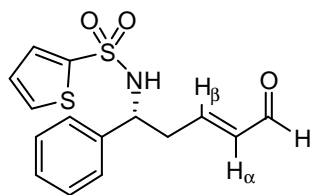
$[\alpha]_D^{20} = +19$  (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee= 42%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 70:30; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**72**  $t_R$ = 32.0 min, (*S*)-**72**  $t_R$ = 42.9 min]

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.33 (d, 1H,  $J$ = 7.8 Hz, CHO), 7.58 (d, 2H,  $J$ = 8.1 Hz, *p*-Tol), 7.23-7.16 (m, 5H, Ar), 7.05-7.02 (m, 2H, *p*-Tol), 6.55 (dt, 1H,  $J$ = 7.2, 15.6 Hz, H<sub>a</sub>), 6.02 (ddt, 1H,  $J$ = 1.3, 7.6, 15.5 Hz, H<sub>a</sub>), 4.89 (da, 1H,  $J$ = 7.3 Hz, NH), 4.47 (c, 1H,  $J$ = 7.3 Hz, CH), 2.90-2.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  193.2, 151.8, 143.5, 139.3, 137.2, 135.4, 129.5, 128.8, 128.1, 127.0, 126.3, 56.9, 40.2, 21.4.

EM (IE<sup>+</sup>)  $m/z$ : 330.1 (22, M<sup>+</sup>+H), 312.1 (74), 285.9 (75).

**(5*R*,2*E*)-5-Fenil-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenal (73)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **11** (27 mg, 0.11 mmol) y el dieno **65** (38  $\mu$ L, 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 5:1), al compuesto **73** como un sólido blanco; rendimiento: 30 mg (85%). Tiempo de reacción: 10 horas.

P. f. 76-78 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -15$  (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee= 94%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 50:50; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**73**  $t_R$ = 24.1 min, (*S*)-**73**  $t_R$ = 38.7 min].

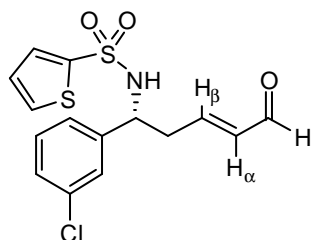
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.37 (d, 1H,  $J$ = 7.9 Hz, CHO), 7.48 (dd, 1H,  $J$ = 1.3, 5.0 Hz, tiofeno), 7.40 (dd, 1H,  $J$ = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.24-7.22 (m, 3H, Ar), 7.11-7.07 (m, 2H, Ar), 6.92 (dd, 1H,  $J$ = 3.7, 5.0 Hz, tiofeno), 6.61 (dt, 1H,  $J$ = 7.1, 15.6 Hz, H<sub>a</sub>), 6.07 (ddt, 1H,  $J$ = 1.3, 7.7, 15.6 Hz, H<sub>b</sub>), 5.53 (da, 1H,  $J$ = 7.7 Hz, NH), 4.57 (c, 1H,  $J$ = 7.1 Hz, CH), 2.92-2.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  193.4, 151.8, 141.2, 139.1, 135.5, 132.5, 132.0, 128.9, 128.2, 127.2, 126.2, 57.0, 40.2.

EM (IE<sup>+</sup>)  $m/z$ : 322 (13, M<sup>+</sup>+H), 252 (84), 91 (22), 77 (23).

EMAR (IE<sup>+</sup>)  $m/z$ : Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 322.0564, encontrado 322.0564.

Análisis Elemental: calculado: C: 56.41, H: 4.10, N:4.39, S: 20.08 encontrado: C: 56.82, H: 4.02, N: 4.70, S: 20.02.

**(5*R*,2*E*)-5-(3-Clorofenil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pental (74)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **21** (31 mg, 0.11 mmol) y el dieno **65** (76  $\mu$ L, 0.44 mmol), condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 4:1) al compuesto **74** como un sólido blanco; rendimiento: 33 mg (84%). Tiempo de reacción: 12 horas.

P. f. 118-120 °C.

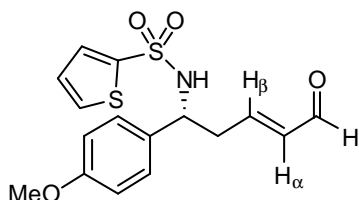
$[\alpha]_D^{20} = +11$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee= 91%. Daicel Chiralpak OJ-H [*n*-hexano:*i*-PrOH, 70:30; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**74**  $t_R$ = 25.5 min, (*S*)-**74**  $t_R$ = 39.0 min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.40 (d, 1H,  $J$ = 7.5 Hz, CHO), 7.52 (dd, 1H,  $J$ = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.42 (dd, 1H,  $J$ = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.21-7.19 (m, 3H, Ar), 7.05 (s, 1H, Ar), 7.05-7.00 (m, 1H, Ar), 6.95 (dd, 1H,  $J$ = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 6.58 (dt, 1H,  $J$ = 7.2, 15.6 Hz, H <sub>$\alpha$</sub> ), 5.21 (da, 1H,  $J$ = 7.7 Hz, NH), 4.56 (c, 1H,  $J$ = 7.9 Hz, CH), 2.88-2.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  193.1, 150.8, 141.0, 140.9, 135.8, 134.8, 132.7, 132.4, 130.2, 128.4, 127.3, 126.6, 124.3, 56.7, 40.0

Análisis elemental: calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C, 50.63; H, 3.97; N, 3.94. Encontrado: C, 49.87; H, 4.41; N, 3.73.

**(5*R*,2*E*)-5-(4-Metoxifenil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pental (75)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **23** (31 mg, 0.11 mmol) y el dieno **65** (76  $\mu$ L, 0.44 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 2:1), al compuesto **75** como un sólido blanco; rendimiento: 24 mg (62%). Tiempo de reacción: 14 horas.

P. f. 117-119 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +5$  (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC:** ee = 94%. Daicel Chiralpak IA [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**75**  $t_R$  = 37.1 min, (*S*)-**75**  $t_R$  = 41.3 min].

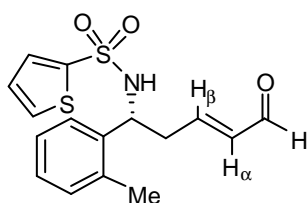
**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 9.36 (d, 1H,  $J$  = 7.2 Hz, CHO), 7.50 (dd, 1H,  $J$  = 1.2, 5.0 Hz, tiofeno), 7.42 (dd, 1H,  $J$  = 1.1, 3.8 Hz, tiofeno), 7.01 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz, Ar), 6.96 (dd, 1H,  $J$  = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 6.76 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz, Ar), 6.59 (dt, 1H,  $J$  = 7.0, 15.8 Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 6.06 (dd, 1H,  $J$  = 7.7, 15.8 Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 5.27 (da, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, NH), 4.51 (q, 1H,  $J$  = 7.2 Hz, CH), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.93-2.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 193.3, 159.4, 151.9, 141.4, 135.4, 132.4, 132.0, 131.2, 127.5, 127.2, 114.3, 56.9, 55.3, 40.2.

**EM** (FAB+): 374 (15), 282 (22), 189 (100).

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $(\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4\text{S}_2)[\text{M}+\text{Na}]^+$  374.0496, encontrado 374.0485.

**(5*R*,2*E*)-5-(2-Metilfenil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenal (**76**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **25** (29 mg, 0.11 mmol) y el dieno **65** (76  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 5:1), al compuesto **76** como un sólido amarillo claro; rendimiento: 26 mg (68%).

Tiempo de reacción: 10 horas.

P. f. 115-117 °C.

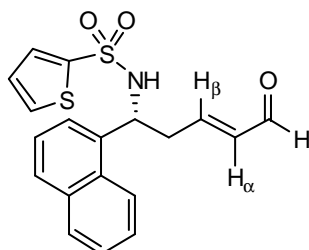
$[\alpha]_D^{20} = -12$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HPLC:** ee = 98%. Daicel Chiralpak IA [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 0.8 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**76**  $t_R$  = 28.1 min, (*S*)-**76**  $t_R$  = 36.3 min].

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.39 (d, 1H,  $J$  = 7.6 Hz, CHO), 7.46 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.37 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 3.8 Hz, tiofeno), 7.12-7.05 (m, 4H, Ar), 6.90 (dd, 1H,  $J$  = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 6.61 (dd, 1H,  $J$  = 7.1, 15.6 Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 6.08 (ddt, 1H,  $J$  = 1.2, 7.6, 15.6 Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 5.34 (da, 1H,  $J$  = 7.7 Hz, NH), 4.84 (c, 1H,  $J$  = 7.6 Hz, NH), 2.89-2.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.21 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  193.4, 155.3, 151.8, 141.0, 137.3, 135.4, 132.3, 132.1, 130.8, 127.9, 127.2, 126.7, 125.2, 53.1, 39.9, 19.1.

**(5*R*,2*E*)-5-(1-Naftil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pental (77)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **26** (33 mg, 0.11 mmol) y el dieno **65** (57  $\mu\text{L}$ , 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1) al compuesto **77** como un sólido blanco; rendimiento: 33 mg (81%). Tiempo de reacción: 10 horas.

P. f. 123-124 °C.

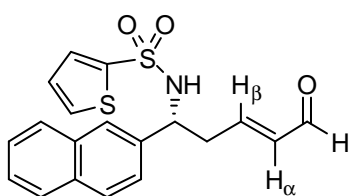
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

HPLC: ee = 89%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 70:30; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**77**  $t_{\text{R}} = 24.3$  min, (*S*)-**77**  $t_{\text{R}} = 46.8$  min].

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 9.35 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, CHO), 7.90-7.82 (m, 2H, Ar), 7.73 (dd, 1H,  $J = 1.5, 7.6$  Hz, tiofeno), 7.51-7.48 (m, 2H, Ar), 7.38-7.31 (m, 5H, Ar), 6.78 (dd, 1H,  $J = 3.8, 4.8$  Hz, tiofeno), 6.66 (dt, 1H,  $J = 7.1, 15.6$  Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 5.79 (da, 1H,  $J = 7.6$  Hz, NH), 5.43 (c, 1H,  $J = 7.2$  Hz, CH), 3.02-2.97 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 193.4, 151.9, 140.9, 135.4, 134.7, 133.8, 132.4, 131.9, 130.0, 129.1, 128.8, 127.1, 126.8, 125.9, 125.2, 123.7, 121.9, 53.2, 39.9.

**(5*R*,2*E*)-5-(2-Naftil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pental (78)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **27** (33 mg, 0.11 mmol) y el dieno **65** (76  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 4:1), al compuesto **78** como un sólido blanco;

rendimiento: 27 mg (66%). Tiempo de reacción: 14 horas.

P. f: 124-126 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

HPLC: ee = 90%. Daicel Chiralpak IA [*n*-hexano:*i*-PrOH 80:20; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**78**  $t_R$  = 19.0 min, (*S*)-**78**  $t_R$  = 22.5 min].

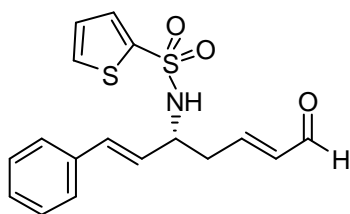
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 9.33 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz, CHO), 7.99-7.94 (m, 2H, Ar), 7.86-7.70 (m, 2H, Ar), 7.50-7.46 (m, 3H, Ar), 7.42-7.37 (m, 3H, Ar), 6.60 (dt, 1H,  $J$  = 6.8, 15.6 Hz,  $H_a$ ), 6.10 (ddt, 1H,  $J$  = 1.1, 2.7, 15.3 Hz,  $H_b$ ), 5.35 (d, 1H,  $J$  = 7.6 Hz, NH), 4.74 (c, 1H,  $J$  = 7.1 Hz, CH), 3.01-2.86 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 193.2, 151.8, 136.2, 135.5, 133.8, 132.5, 132.0, 129.0, 127.8, 127.6, 127.1, 127.0, 126.7, 126.6, 126.5, 125.6, 123.4, 57.5, 29.0.

EM (ESI+): 394 (100,  $\text{M}^+\text{Na}$ ), 302 (24), 299 (22).

EMAR (ESI+): Calculado para ( $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3\text{S}_2$ ) [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  394.0547, encontrado 394.0540.

**(5*R*,2*E*,6*E*)-7-Fenil-5-(2-tienilsulfonamido)-2,6-heptadienal (**79**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **30** (31 mg, 0.11 mmol) y el dieno **65** (72  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 6:1), al compuesto **79** como un sólido blanco. Rendimiento = 31 mg, 83%. Tiempo de reacción: 10 horas.

P. f. 115-117 °C.

$[\alpha]_D^{20}$  = +82 ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ ) para una muestra del 99% ee.

HPLC: ee = 99%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 80:20; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**74**  $t_R$  = 55.0 min, (*R*)-**74**  $t_R$  = 64.2 min].

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.36 (d, 1H,  $J$  = 7.7 Hz, CHO), 7.55 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.46 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 5.0 Hz, tiofeno), 7.22-7.18 (m, 3H, Ar), 7.15-7.13 (m, 2H, Ar), 6.95 (dd, 1H,  $J$  = 3.7, 5.0 Hz, tiofeno), 6.65 (dt, 1H,  $J$  = 7.1, 15.4 Hz), 6.30 (d, 1H,  $J$  = 15.8 Hz), 6.07 (ddd, 1H,  $J$  = 0.8, 7.9, 15.5 Hz), 5.85 (dd, 1H,  $J$  = 6.8, 15.8 Hz), 4.95 (da, 1H,  $J$  = 8.1 Hz, NH), 4.22-4.13 (m, 1H, CH), 2.64-2.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

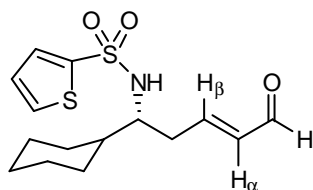


$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 193.4, 151.6, 141.5, 135.6, 135.4, 132.7, 132.7, 132.2, 128.6, 128.3, 127.4, 126.6, 126.5, 55.2, 38.9.

EM (ESI+): 370 (100,  $\text{M}^+\text{Na}$ ) 159 (45).

EMAR (ESI+): Calculado para  $(\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3\text{S}_2)$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  370.0547, encontrado 370.0535.

**(5*R*,2*E*)-5-(Ciclohexil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pental (80)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **33** (28 mg, 0.11 mmol) y el dieno **65** (38  $\mu\text{L}$ , 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 4:1), al compuesto **80** como un sólido blanco; rendimiento: 30 mg (83%). Tiempo de

reacción: 12 horas.

P. f. 87-88  $^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16$  (*c* 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

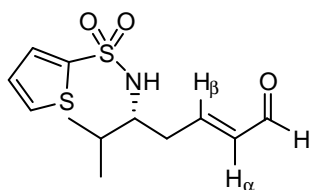
HPLC: ee = 65%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 85:15; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**80**  $t_{\text{R}} = 39.7$  min, (*S*)-**80**  $t_{\text{R}} = 46.3$  min].

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CHO), 7.59-7.56 (m, 2H, tiofeno), 7.08 (d, 1H,  $J = 3.9, 4.8$  Hz, tiofeno), 6.57 (dt, 1H,  $J = 7.2, 15.2$  Hz,  $\text{H}_{\alpha}$ ), 6.03 (ddt, 1H,  $J = 1.1, 7.7, 15.5$  Hz,  $\text{H}_{\beta}$ ), 4.72 (da, 1H,  $J = 8.6$  Hz, CH), 3.39-3.30 (m, 1H, ciclohexilo), 2.58-2.49 (m, 1H, ciclohexilo), 2.44-2.34 (m, 1H, ciclohexilo), 1.74-0.81 (m, 11H, ciclohexilo).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  193.4, 153.0, 142.1, 135.2, 132.0, 131.8, 127.4, 58.3, 41.7, 35.6, 29.6, 28.9, 25.9.

EM (ESI+): 350 (57,  $\text{M}^+\text{Na}$ ), 258 (100), 146 (54).

EMAR (ESI+): Calculado para  $(\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{NaS}_2)$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  350.0860, encontrado 350.0855.

**(5*R*,2*E*)-6-Metil-5-(2-tienilsulfonamido)-2-heptenal (81)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **64** (24 mg, 0.11 mmol) y el dieno **65** (38  $\mu$ L, 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 4:1), al compuesto **81** como un sólido blanco; rendimiento: 23 mg (72%). Tiempo de

reacción: 12 horas.

P. f. 73-75 °C.

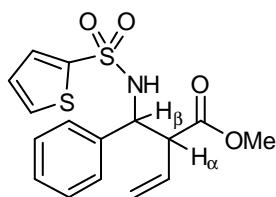
$[\alpha]_D^{20} = +12$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>) para una muestra del 99% ee.

HPLC: ee = 66%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 70:30; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**81**  $t_R$  = 55.5 min, (*S*)-**81**  $t_R$  = 83.1 min]. El producto **81** se obtuvo con un 99% ee por recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-hexano a partir de una muestra de 66% ee.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.31 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, CHO), 7.61-7.56 (m, 2H, tiofeno), 7.08 (dd, 1H,  $J$  = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 6.57 (dt, 1H,  $J$  = 7.1, 14.7 Hz, H <sub>$\alpha$</sub> ), 6.05 (ddt, 1H,  $J$  = 1.3, 7.9, 15.6 Hz, H <sub>$\beta$</sub> ), 4.85 (da, 1H,  $J$  = 8.5 Hz, NH), 3.40-3.31 (m, 1H, CH), 2.56-2.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.81-1.70 (m, 1H, CH isopropilo), 0.87 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 193.5, 153.1, 141.9, 135.1, 132.0, 131.9, 127.5, 58.7, 35.5, 31.8, 18.4, 17.6.

EM : (FAB+): 288.0 (7, M<sup>+</sup>+H), 218 (100), 147 (89).

4.6.1.2 Síntesis de derivados de  $\delta$ -aminoésteres  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados2-Etenil-3-fenil-3-(2-tienilsulfonamido)propanoato de metilo (**82- $\alpha$** )

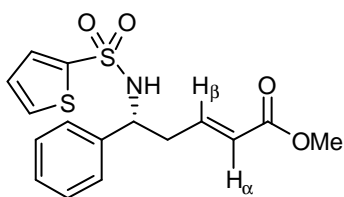
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **11** (27 mg, 0.11 mmol) y el dieno **66** (38 mg, 0.22 mmol) esta vez en presencia de  $\text{AgClO}_4$  (14 mg, 0.02 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 4:1), al compuesto **82- $\alpha$**  como un sólido

blanco como un único diastereoisómero.

P. f. 98-99 °C.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37 (dd, 1H,  $J$ = 1.2, 4.9 Hz, tiofeno), 7.29 (dd, 1H,  $J$ = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.18 -7.16 (m, 3H), 7.06 (m, 2H, Ar), 6.82 (dd, 1H,  $J$ = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 6.14 (da, 1H,  $J$ = 9.1 Hz, NH), 5.77 (m, 1H, vinilo), 5.18 -5.11 (m, 2H), 4.78 (dd, 1H;  $J$ = 5.4, 8.5 Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 3.59 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.43 (dd, 1H;  $J$ = 5.4, 8.5 Hz,  $\text{H}_\alpha$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.9, 11.7, 137.8, 132.1, 131.6, 131.5, 128.4, 127.7, 126.9, 126.9, 126.4, 120.2, 59.3, 56.0, 52.1.

(5*R*,2*E*)-5-Fenil-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenoato de metilo (**82- $\gamma$** )

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **11** (27 mg, 0.11 mmol) y el dieno **66** (38 mg, 0.22 mmol) condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 4:1) al compuesto **77** como un sólido blanco; rendimiento: 30 mg

(72%). Tiempo de reacción: 12 horas.

P. f. 80-82 °C.

$[\alpha]_D^{20}$  = - 6 (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

HPLC: ee = 83%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 50:50; 0.7 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**77**  $t_R$ = 19.4 min, (*S*)-**77**  $t_R$ = 25.6 min].

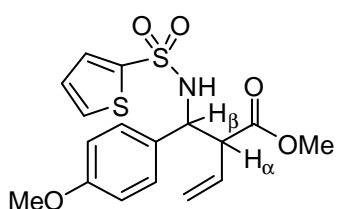
$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47 (dd, 1H,  $J$  = 0.9, 4.9 Hz, tiofeno), 7.37 (dd, 1H,  $J$  = 0.9, 3.7 Hz, tiofeno), 7.24-7.20 (m, 3H, Ar), 7.11-7.07 (m, 2H, Ar), 6.91 (dd, 1H,  $J$  = 3.8, 4.6 Hz, tiofeno), 6.69 (dt, 1H,  $J$  = 7.4, 15.2 Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 5.81 (d, 1H,  $J$  = 15.6 Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 5.32 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, NH), 4.53 (c, 1H,  $J$  = 7.1 Hz, CH), 3.68 (s, 3H, OMe), 2.83-2.54 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.2, 142.9, 141.2, 139.2, 132.4, 131.9, 128.7, 127.9, 127.1, 126.3, 124.5, 57.3, 51.5, 39.8.

EM (FAB+)  $m/z$ : 352 (58,  $\text{M}^+\text{H}$ ), 328 (17), 320 (24), 307 (72).

EMAR (FAB+): Calculado para  $(\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}_2)[\text{M}+\text{H}]^+$  352.0599, encontrado 352.0686.

### 2-Etenil-3-(4-metoxifenil)-3-(2-tienilsulfonamido)propanoato de metilo (83- $\alpha$ )



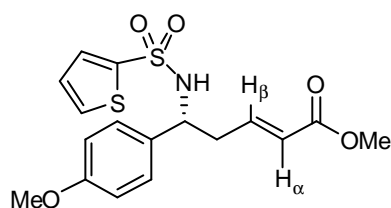
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **23** (31 mg, 0.11 mmol) y el dieno **66** (38 mg, 0.22 mmol) condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano:AcOEt, 3:1) al compuesto **83- $\alpha$**  como un sólido blanco; rendimiento: 6 mg (14 %). Tiempo de reacción: 12 horas.

P. f. 96-98 °C.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.40 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 5.0 Hz, tiofeno), 7.31 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 3.8 Hz, tiofeno), 6.97 (dd, 2H,  $J$  = 2.0, 6.7 Hz, Ar), 6.85 (dd, 1H,  $J$  = 3.8, 5.0 Hz, tiofeno), 6.70 (dd, 2H,  $J$  = 2.1, 6.7 Hz, Ar), 6.02 (d, 1H,  $J$  = 9.0 Hz, NH), 5.76 (ddd, 1H,  $J$  = 8.5, 10.4, 17.0 Hz, vinilo), 5.16 (d, 1H,  $J$  = 10.2 Hz, vinilo), 5.14 (d, 1H,  $J$  = 17.1 Hz, vinilo), 4.74 (dd, 1H,  $J$  = 5.8, 8.8 Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.60 (s, 3H  $\text{CH}_3$ ), 3.40 (dd, 1H,  $J$  = 5.7, 8.4 Hz,  $\text{H}_\alpha$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.0, 159.0, 141.9, 132.1, 131.7, 131.5, 130.1, 127.7, 126.9, 120.2, 113.8, 58.8, 56.1, 55.2, 52.2.

EMAR (FAB+): Calculado para  $(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}_2\text{Na})[\text{M}+\text{Na}]^+$  404.0602, encontrado 404.0606.

**(5*R*,2*E*)-5-(4-Metoxifenil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenoato de metilo (83-γ)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **23** (31 mg, 0.11 mmol) y el dieno **66** (38 mg, 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **83-γ** como un sólido blanco; rendimiento: 26 mg (62%). Tiempo de reacción: 12 horas.

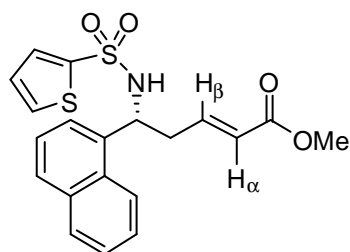
P. f. 100-102 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +11$  (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee = 95%. Daicel Chiralpak IA [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (*R*)-**83-γ**  $t_R$  = 24.8 min, (*S*)-**83-γ**  $t_R$  = 27.7 min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.49 (dd, 1H, *J* = 1.2, 4.9 Hz, tiofeno), 7.42 (dd, 1H, *J* = 1.4, 3.7 Hz, tiofeno), 6.99 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, Ar), 6.96 (dd, 1H, *J* = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar), 6.67 (dt, 1H, *J* = 7.2, 15.5 Hz, H<sub>β</sub>), 5.80 (dt, 1H, *J* = 1.2, 15.5 Hz, H<sub>α</sub>), 4.92 (da, 1H, *J* = 6.9 Hz, NH), 4.47 (c, 1H, *J* = 6.9 Hz, CH), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.69 (s, 3H, OMe), 2.81-2.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.2, 159.3, 143.0, 141.3, 132.4, 131.9, 131.2, 127.6, 127.1, 124.4, 114.2, 56.8, 55.3, 51.5, 39.8.

**(5*R*,2*E*)-5-(1-Naftil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenoato de metilo (84)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **26** (33 mg, 0.11 mmol) y el dieno **66** (38 mg, 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 5:1,) al compuesto **84** como un sólido blanco; rendimiento: 32 mg (70%). Tiempo de reacción: 10 horas.

P. f. 78-80 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -9$  (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC:** ee = 91%. Daicel Chiralpak IA [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 0.6 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (*R*)-**84**  $t_R$  = 29.4 min, (*S*)-**84**  $t_R$  = 35.7 min].

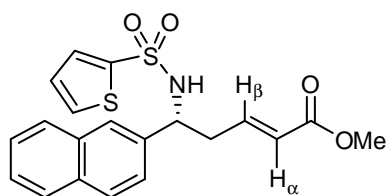
**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88-7.82 (m, 2H, Ar), 7.73 (dd, 1H,  $J$  = 2.6, 6.9 Hz, Ar), 7.50-7.47 (m, 2H, Ar), 7.39 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.34-7.32 (m, 3H, Ar), 6.81 (dd, 1H,  $J$  = 3.8, 4.8 Hz, tiofeno), 6.74 (dt, 1H,  $J$  = 7.4, 15.6 Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 5.85 (dt, 1H,  $J$  = 1.7, 15.7 Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 5.38 (c, 1H,  $J$  = 6.7 Hz, CH), 5.20 (da, 1H,  $J$  = 7.1 Hz, NH), 3.68 (s, 3H, OMe), 2.97-2.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.1, 142.9, 140.9, 134.6, 133.9, 132.5, 131.9, 130.0, 129.1, 128.7, 127.0, 126.7, 125.8, 125.1, 124.6, 123.7, 122.0, 53.3, 51.5, 39.3.

**EM** (FAB+)  $m/z$ : 402.0 (7,  $\text{M}^+\text{+H}$ ), 239.1(100), 207.0 (38), 179.0 (69).

**EMAR** (FAB+): Calculado para ( $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}_2$ ) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ] 402.0755, encontrado 402.0820.

**(5*R*,2*E*)-5-(2-Naftil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenoato de metilo (**85**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **27** (33 mg, 0.11 mmol) y el dieno **66** (38 mg, 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 5:1), al compuesto **85** como un sólido blanco;

rendimiento: 33 mg (74%). Tiempo de reacción: 14 horas.

**P. f.** 113-114 °C.

**$[\alpha]_D^{20}$**  = +35 (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ ), para una muestra de 95% ee.

**HPLC:** ee = 78%. Daicel Chiralpak AD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (*R*)-**85**  $t_R$  = 35.1 min, (*S*)-**85**  $t_R$  = 40.7 min]. El producto **85** se obtuvo con un 95% ee por recristalización en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /*n*-hexano a partir de una muestra de 78% ee.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.75 (dd, 1H,  $J$  = 3.5, 6.0 Hz, Ar), 7.72-7.69 (m, 2H, Ar), 7.53 (s, 1H, Ar), 7.49-7.43 (m, 2H, Ar), 7.37 (dd, 1H,  $J$  = 0.5, 1.9 Hz, Ar), 7.36 (s, 1H, Ar), 7.20 (dd, 1H,  $J$  = 1.8, 8.5 Hz), 6.79 (t, 1H,  $J$  = 4.3 Hz), 6.72 (dt, 1H,  $J$  = 7.3,

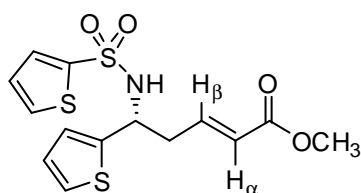
15.6 Hz, H<sub>B</sub>), 5.83 (dt,  $J = 1.3, 15.6$  Hz, 1H), 5.41 (da,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.70 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.87-2.70 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.2, 142.8, 141.1, 136.4, 133.0, 132.8, 132.4, 131.9, 128.8, 127.8, 127.5, 127.0, 126.4, 126.2, 125.7, 124.5, 123.6, 57.4, 51.5, 39.7.

EM (FAB+)  $m/z$ : 402 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ) (57), 391 (100), 371 (49).

EMAR (FAB+): Calculado para  $(\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}_2)[\text{M} + \text{H}]^+$  402.0755, encontrado 402.08

**(5*R*,2*E*)-5-(2-Tienil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenoato de metilo (86)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **61** (28 mg, 0.11 mmol) y el dieno **66** (76 mg, 0.44 mmol) condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1) al compuesto **86** como un sólido amarillo; rendimiento: 30 mg (76%). Tiempo de reacción: 8 horas.

P. f. 100-102 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -2$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

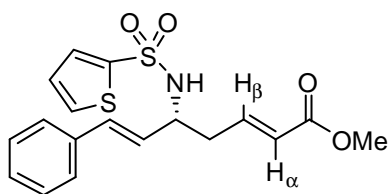
HPLC: ee = 66%. Daicel Chiralcel OD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**81**  $t_R = 31.3$  min, (*R*)-**81**  $t_R = 43.1$  min (*S*)].

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.55 (dd, 1H,  $J = 1.3, 4.9$  Hz, tiofeno), 7.51 (dd, 1H,  $J = 1.3, 3.8$  Hz, tiofeno), 7.17 (dd, 1H,  $J = 1.1, 5.0$  Hz, tiofeno), 7.02 (dt,  $J = 0.8, 3.8, 4.9$  Hz, 1H), 6.86 (dd, 1H,  $J = 3.5, 4.9$  Hz, tiofeno), 6.81-6.71 (m, 2H), 5.87 (dt, 1H,  $J = 0.9, 15.7$  Hz, H<sub>a</sub>), 4.92-4.80 (m, 2H), 3.70 (s, 3H, OMe), 2.89-2.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.1, 142.7, 142.3, 141.2, 132.5, 132.2, 127.3, 126.9, 125.5, 125.4, 124.9, 52.8, 51.6, 40.2.

EM (FAB+)  $m/z$ : 358 (100,  $\text{M}^+ + \text{H}$ ), 326 (28), 307 (25), 274 (52).

EMAR (FAB+): Calculado para  $(\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}_3)[\text{M} + \text{H}]^+$  358.0163, encontrado 358.0204.

**(5*R*,2*E*,6*E*)-5-(2-Tienilsulfonamido)-7-fenil-2,6-heptadienoato de metilo (87)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **30** (31 mg, 0.11 mmol) y el dieno **66** (72 mg, 0.44 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano: AcOEt, 7:1), al compuesto **87** como un sólido blanco;

rendimiento: 32 mg (83%). Tiempo de reacción: 14 horas.

P. f. 88-90 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +40$  (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>), para una muestra del compuesto **87** de 99% ee.

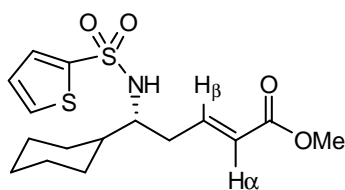
HPLC: ee = 80%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 80:20; 1 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (*R*)-**87**  $t_R = 49.2$  min, (*S*)-**87**  $t_R = 57.4$  min]. El producto **87** se obtuvo enantómicamente puro (ee > 99%) por recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-hexano a partir de una muestra de 80% ee.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.58 (dd, 1H, *J* = 1.2, 3.7 Hz, tiofeno), 7.46 (dd, 1H, *J* = 1.2, 5.0 Hz, tiofeno), 7.30-7.22 (m, 3H, Ar), 7.18-7.16 (m, 2H, Ar), 6.95 (dd, 1H, *J* = 3.8, 4.8 Hz, tiofeno), 6.37 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, H<sub>α</sub>), 5.91-5.78 (m, 1H), 5.58 (da, 1H, *J* = 9.5 Hz, NH), 5.28-5.20 (m, 2H), 4.44-4.37 (m, 1H), 3.68 (s, 3H, OMe), 2.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.9, 142.1, 135.8, 132.8, 131.2, 128.5, 128.0, 127.6, 127.2, 126.8, 126.5, 125.2, 120.7, 57.3, 54.5, 52.3.

EM (FAB+) *m/z*: 378 (100, M<sup>+</sup>+H), 341 (33), 327 (27).

EMAR (FAB+): Calculado para (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>)[M+H]<sup>+</sup> 378.0755, encontrado 378.0322.

**(5*R*,2*E*)-5-(Ciclohexil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenoato de metilo (88)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **33** (28 mg, 0.11 mmol) y el dieno **66** (38 mg, 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **88** como un sólido blanco; rendimiento:

33 mg (84%). Tiempo de reacción: 12 horas.



P. f. 84-86 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -28$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee = 75%. Daicel Chiralpak IA [*n*-hexano:*i*-PrOH 80:20; 1 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (*R*)-**88**  $t_R$  = 9.9 min, (*S*)-**88**  $t_R$  = 11.9 min].

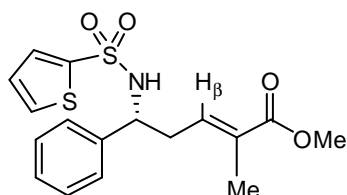
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.59 (dd, 1H, *J* = 1.3, 3.8 Hz, tiofeno), 7.57 (dd, 1H, *J* = 1.3, 5.0 Hz, tiofeno), 7.07 (dd, 1H, *J* = 3.8, 5.0 Hz, tiofeno), 6.71 (dt, 1H, *J* = 7.5, 15.3 Hz, H<sub>β</sub>), 5.76 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, H<sub>α</sub>), 4.49 (da, 1H, *J* = 8.5 Hz), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.33-3.24 (m, 1H, CH), 2.41-2.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.63-0.73 (m, 11H, ciclohexilo).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.3, 143.8, 141.9, 132.0, 131.7, 127.3, 124.1, 58.1, 51.5, 40.7, 34.8, 29.1, 28.1, 26.1.

EM (FAB+) *m/z*: 358 (55, M<sup>+</sup>+H), 326 (30), 258 (41), 219 (26).

EMAR (FAB+): Calculado para (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>)[M+H]<sup>+</sup> 358.1068, encontrado 358.1144.

**(5*R*,2*E*)-5-Fenil-2-metil-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenoato de metilo (89)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **11** (27 mg, 0.11 mmol) y el dieno **67** (61 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **89** como un sólido blanco; rendimiento:

30 mg (75%). Tiempo de reacción: 5 horas.

P. f. 67-68 °C

$[\alpha]_D^{20} = -11$  (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>).

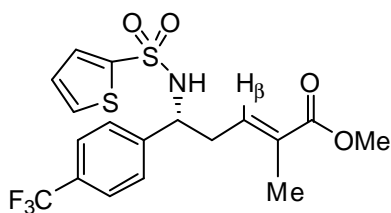
HPLC: ee = 80%. Daicel Chiralcel OD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**89**  $t_R$  = 18.5 min, (*S*)-**89**  $t_R$  = 24.9 min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.49 (dd, 1H, *J* = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.41 (dd, 1H, *J* = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.25-7.21 (m, 3H, Ar), 7.11-7.07 (m, 2H, Ar), 6.94 (dd, 1H, *J* = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 6.54 (tc, 1H, *J* = 1.5, 7.3 Hz, H<sub>β</sub>), 4.91 (da, 1H, *J* = 7.1 Hz, NH),

4.51 (c, 1H,  $J = 6.9$  Hz, CH), 3.67 (s, 3H, OMe), 2.79-2.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.73 (s, 3H, Me).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 167.9, 141.3, 139.5, 135.6, 132.4, 131.9, 130.8, 128.7, 128.0, 127.1, 126.3, 57.6, 51.8, 36.4, 12.6.

**(5*R*,2*E*)-2-Metil-5-(4,4,4-trifluorometilfenil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenoato de metilo (90)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **59** (35 mg, 0.11 mmol) y el dieno **67** (61 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 4:1), al compuesto **90** como un sólido blanco; rendimiento: 41 mg (86%). Tiempo de reacción:

5 horas.

P. f. 95-96 °C.

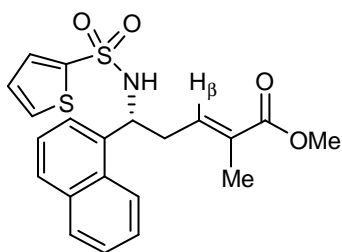
$[\alpha]_D^{20} = +3$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee = 75%. Daicel Chiralpak IB [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 0.7 mL/min; 254 m; tiempos de retención: (*R*)-**90**  $t_R = 21.7$  min, (*S*)-**90**  $t_R = 27.4$  min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.51-7.48 (m, 2H, Ar), 7.38 (dd, 1H,  $J = 1.3, 3.7$  Hz, tiofeno), 7.27-7.24 (m, 3H, Ar), 6.92 (dd, 1H,  $J = 3.4, 4.9$  Hz, tiofeno), 6.50 (dt, 1H,  $J = 0.8, 7.2$  Hz, H<sub>B</sub>), 6.11 (da, 1H,  $J = 7.0$  Hz, NH), 4.60 (c, 1H,  $J = 6.8$  Hz, NH), 3.70 (s, 3H, OMe), 2.74-2.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.73 (s, 3H, Me).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 167.6, 143.6, 141.0, 134.6, 132.6, 132.2, 131.6, 127.2, 126.8, 125.7 (q,  $J_{C-F} = 3.8$  Hz), 57.1, 51.9, 36.2, 12.7.

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 49.88; H, 4.19; N, 3.23. Encontrado: C, 49.84; H, 4.50; N, 3.09.

**(5*R*,2*E*)-2-Metil-5-(1-naftil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenoato de metilo (91)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **26** (33 mg, 0.11 mmol) y dieno **67** (61 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **91** como un sólido blanco; rendimiento: 38 mg (87%). Tiempo de reacción: 5 horas.

P. f. 128-130 °C.

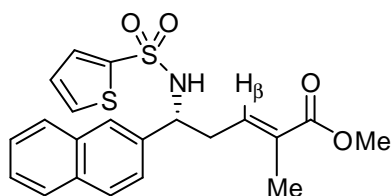
$[\alpha]_D^{20} = -7$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee = 75%. Daicel Chiralpak IA [*n*-hexano:*i*-PrOH 80:20; 0.7 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (*R*)-**91**  $t_R$  = 19.0 min, (*S*)-**91**  $t_R$  = 22.7 min].

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.90 (m, 1H, Ar), 7.83 (m, 1H, Ar), 7.72 (dd, 1H, *J* = 1.5, 7.3 Hz, H<sub>B</sub>), 7.51-7.46 (m, 2H, Ar), 7.38-7.31 (m, 4H, Ar), 6.79 (dd, 1H, *J* = 3.8, 4.8 Hz, tiofeno), 6.64 (m, 1H), 5.54 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, NH), 5.38 (c, 1H, *J* = 6.7 Hz, CH), 3.67 (s, 3H, OMe), 2.95-2.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.71 (d, 3H, *J* = 1.2 Hz, Me).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168.0, 141.0, 136.1, 135.1, 133.8, 132.5, 131.9, 130.8, 130.2, 129.1, 128.6, 127.1, 126.6, 125.8, 125.2, 123.8, 122.1, 53.7, 51.9, 36.0, 12.8.

EMAR (FAB+): Calculado para (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>)[M+H]<sup>+</sup> 416.0909, encontrado 416.0995.

**(5*R*,2*E*)-2-Metil-5-(2-naftil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenoato de metilo (92)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **27** (33 mg, 0.11 mmol) y el dieno **67** (61 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **92** como un sólido blanco;

rendimiento: 39 mg (85%). Tiempo de reacción: 5 horas.

P. f. 104-106 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +8$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC:** ee = 77%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 70:30; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*S*)-**92**  $t_R$  = 25.3 min, (*R*)-**92**  $t_R$  = 37.1 min].

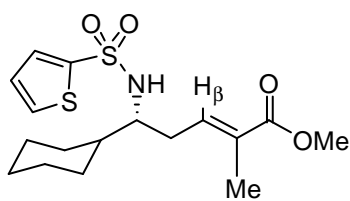
**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.77 (dd, 1H,  $J$  = 3.5, 5.9 Hz, tiofeno), 7.73-7.70 (m, 4H, Ar), 7.54 (s, 1H, Ar), 7.47 (dd, 1H,  $J$  = 3.2, 6.0 Hz, Ar), 7.39 (d, 1H,  $J$  = 4.4 Hz, Ar), 7.21 (dd, 1H,  $J$  = 1.6, 8.7 Hz, Ar), 6.82 (dd, 1H,  $J$  = 4.4, 4.6 Hz, Ar), 6.57 (dt, 1H,  $J$  = 1.2, 7.3 Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 5.19 (da, 1H,  $J$  = 7.3 Hz, NH), 4.69 (c, 1H,  $J$  = 7.1 Hz, CH), 3.67 (s, 3H, OMe), 2.88-2.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.75 (s, 3H, Me).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.8, 141.3, 136.7, 135.6, 133.0, 132.8, 132.4, 131.9, 130.8, 128.7, 127.9, 127.6, 127.0, 126.4, 126.3, 125.7, 123.7, 57.7, 51.8, 36.3, 12.7.

**EM** (FAB+)  $m/z$ : 416 (12,  $\text{M}^+\text{H}$ ), 302 (100), 253 (32), 193 (18).

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $(\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2)[\text{M}+\text{H}]^+$  416.0909, encontrado 416.1001.

**(5*R*,2*E*)-5-(Ciclohexil)-2-metil-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenoato de metilo (93)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **33** (28 mg, 0.11 mmol) y el dieno **67** (61 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **93** como un sólido blanco;

rendimiento: 36 mg (88%). Tiempo de reacción: 5 horas.

**P. f.** 96-97 °C.

**$[\alpha]_D^{20}$**  = -25 (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

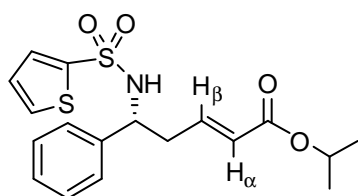
**HPLC:** ee = 82%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 80:20; 1 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (*S*)-**93**  $t_R$  = 20.5 min, (*R*)-**93**  $t_R$  = 25.3 min].

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.59 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.55 (dd, 1H,  $J$  = 1.2, 6.3 Hz, tiofeno), 7.05 (dd, 1H,  $J$  = 3.8, 4.9 Hz, tiofeno), 6.60-6.54 (m, 1H,  $\text{H}_\beta$ ), 4.61-4.52 (m, 1H, NH), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.34-3.25 (m, 1H), 2.44-2.23 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.75-0.78 (m, 11H, ciclohexilo).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.1, 142.0, 136.9, 131.9, 131.6, 130.0, 127.3, 58.5, 51.8, 40.8, 31.3, 29.2, 28.0, 26.1, 26.0, 12.6.

EMAR (FAB+): Calculado para  $(\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}_2)[\text{M}+\text{H}]^+$  372.1303, encontrado 372.1308.

**(5*R*,2*E*)-5-(Fenil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenoato de isopropilo (94)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **11** (27 mg, 0.11 mmol) y el dieno **68** (44 mg, 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano, AcOEt, 6:1), al compuesto **94** como un sólido blanco.

Rendimiento = 38 mg, 91%. Tiempo de reacción: 10 horas.

P. f. 85-86 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

HPLC: ee = 71%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 80:20; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**94**  $t_{\text{R}} = 24.2$  min, (*S*)-**94**  $t_{\text{R}} = 28.5$  min].

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.48 (dd, 1H,  $J = 1.3, 4.8$  Hz, tiofeno), 7.39 (dd, 1H,  $J = 1.3, 3.6$  Hz, tiofeno), 7.25-7.21 (m, 3H, Ar), 7.11-7.08 (m, 2H, Ar), 6.93 (dd, 1H,  $J = 3.7, 4.8$  Hz, tiofeno), 6.49 (dt, 1H,  $J = 7.3, 14.8$  Hz,  $\text{H}_{\beta}$ ), 5.79 (dt, 1H,  $J = 1.4, 15.5$  Hz,  $\text{H}_{\alpha}$ ), 5.08-4.95 (m, 2H), 4.53 (c, 1H,  $J = 6.9$  Hz, CH), 2.77-2.61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.24 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ).

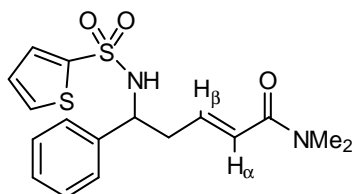
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.2, 142.0, 141.2, 139.2, 132.5, 132.0, 128.8, 128.0, 127.2, 126.3, 125.6, 67.8, 57.2, 39.8, 21.8.

EM (ESI+): 380 (34,  $\text{M}^+\text{H}$ ), 320 (100), 252 (60), 175 (56).

EMAR (ESI+): Calculado para  $(\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2)[\text{M}+\text{H}]^+$  380.0912, encontrado 380.0972.

### 4.6.1.3 Síntesis de amidas $\gamma$ -sulfonilamino $\alpha$ - $\beta$ -insaturadas

#### ( $\pm$ )-(E) N,N-Dimetil 5-fenil-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenamida (**95**)



Seguendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **11** (27 mg, 0.11 mmol) y el dieno **69** (50 mg, 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 2:1), al compuesto **95** como un sólido blanco;

rendimiento: 36.8 mg (92%). Tiempo de reacción: 30 min.

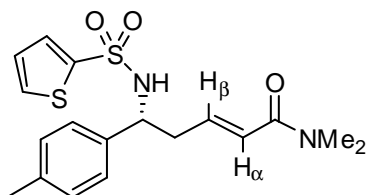
P. f. 110-112 °C.

HPLC: ee = 0%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 80:20; 1 mL/min; 254 nm; (*R*)-**95**  $t_R$  = 10.3 min, (*S*)-**95**  $t_R$  = 13.4 min].

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.43 (dd, 1H,  $J$  = 1.1, 4.9 Hz, tiofeno), 7.34 (dd, 1H,  $J$  = 1.2, 3.6 Hz, tiofeno), 7.20-7.17 (m, 3H, Ar), 6.88 (dd, 1H,  $J$  = 3.8, 4.8 Hz, tiofeno), 6.59 (dt, 1H,  $J$  = 7.1, 15.1 Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 6.28 (d, 1H,  $J$  = 15.1 Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 5.60 (da, 1H,  $J$  = 7.2 Hz, NH), 4.56 (c, 1H,  $J$  = 6.7 Hz, CH), 2.96 (d, 6H,  $J$  = 5.1 Hz,  $2\text{CH}_3$ ), 2.78-2.61 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.2, 141.5, 139.6, 139.4, 132.2, 131.6, 128.5, 127.6, 127.0, 126.5, 124.8, 57.3, 40.1, 37.3, 35.6.

#### ( $\pm$ )-(E) N,N-Dimetil-5-(4-metilfenil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenamida (**96**)



Seguendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **60** (29.1 mg, 0.11 mmol) y el dieno **69** (50 mg, 0.22 mmol) condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano: AcOEt, 1:1) al compuesto **96** como un sólido blanco;

rendimiento: 34.4 mg (84%). Tiempo de reacción: 45 min.

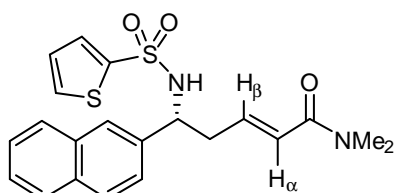
P. f. 125-126 °C.

HPLC: ee = 0%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 80:20; 1 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (*S*)-**96**  $t_R$  = 24.5 min, (*R*)-**96**  $t_R$  = 26.3 min (*R*)].

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.77 (dd, 1H,  $J = 1.2, 4.9$  Hz, tiofeno), 7.69 (dd, 1H,  $J = 1.3, 3.7$  Hz, tiofeno), 7.32 (s, 4H, Ar), 7.23 (dd, 1H,  $J = 3.8, 4.9$  Hz, tiofeno) 6.90 (dt, 1H,  $J = 7.0, 15.0$  Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 6.59 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 5.96 (da,  $J = 7.4$  Hz, NH), 4.84 (c, 1H,  $J = 6.9$  Hz, CH), 3.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.11 - 2.93 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.60 (3H,  $\text{CH}_3$  *p*-Tol).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.2, 141.5, 139.5, 137.4, 136.5, 132.2, 131.6, 129.2, 127.2, 127.0, 126.3, 124.0, 57.1, 40.0, 37.3, 35.6, 20.9.

**(±)-(E) *N,N*-Dimetil-5-(2-naftil)-5-(2-tienilsulfonamido)-2-pentenamida (97)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **27** (33 mg, 0.11 mmol) y el dieno **69** (50 mg, 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 2:1, al compuesto **97** como un sólido blanco; rendimiento: 41.7 mg (92%). Tiempo de reacción: 45 min.

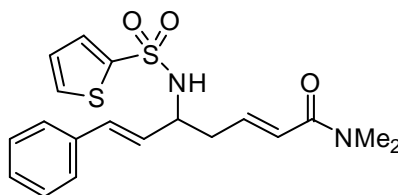
P. f. 116-118 °C.

HPLC: ee = 0%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano / *i*-PrOH 80:20; 1 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (*R*)-**97**  $t_R$  = 12.1 min, (*S*)-**97**  $t_R$  = 17.3 min].

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.76-7.65 (m, 3H, Ar), 7.56 (s, 1H, Ar), 7.44 (dd, 1H,  $J = 3.0, 6.0$  Hz, Ar), 7.32-7.23 (m, 4H, Ar), 6.74-6.60 (m, 2H,  $\text{H}_\beta$  y Ar), 6.28 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 6.05-6.03 (s, 1H, NH), 4.75 (c, 1H,  $J = 6.7$  Hz, CH), 2.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.86-2.69 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.2, 141.5, 139.3, 136.8, 133.0, 132.7, 132.2, 131.6, 128.5, 127.8, 126.9, 126.2, 126.0, 125.7, 124.1, 123.9, 57.5, 39.9, 37.2, 35.6.

**(±)-(2E, 6E)-*N,N*-Dimetil-5-(2-tienilsulfonamido)-7-fenil-2,6-heptadienamida (98)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **30** (30.5 mg, 0.11 mmol) y el dieno **69** (50 mg, 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 1:1), al compuesto **98** como un

sólido blanco; rendimiento: 34.6 mg (89%). Tiempo de reacción: 30 min.

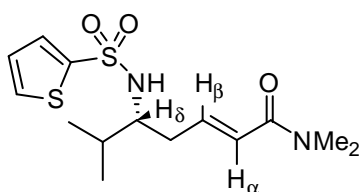
P. f. 98-99 °C.

HPLC: ee = 0%. Daicel Chiralpak AS-H [hexano/*i*-PrOH 80:20; 1 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (S)-**98**  $t_R$  = 15.5 min, (R)-**98**  $t_R$  = 17.3 min].

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.51 (dd, 1H,  $J$  = 1.1, 3.6 Hz, tiofeno), 7.42 (dd, 1H,  $J$  = 1.1, 4.9 Hz, tiofeno), 7.23-7.10 (m, 3H, Ar), 6.91 (dd, 1H,  $J$  = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 6.71-6.62 (m, 1H), 6.32-6.25 (m, 2H), 5.85 (dd, 1H,  $J$  = 7.0, 15.7 Hz), 5.13 (da, 1H,  $J$  = 8.0 Hz, NH), 4.21-4.12 (m, 1H, CH), 2.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.92 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.52-2.48 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.1, 142.0, 139.3, 135.9, 132.3, 132.1, 131.7, 128.4, 127.9, 127.2, 126.4, 55.3, 38.8, 37.4, 35.7.

**(±)-(E)-N,N-Dimetil-5-(2-tienilsulfonamido)-6-metil-2-heptenamida (**99**)**



Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de amidas, la reacción entre la imina **65** (24 mg, 0.11 mmol) y el dieno **69** (50 mg, 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 2:1), al compuesto **99** como un

sólido blanco; rendimiento: 31.3 mg (87%). Tiempo de reacción: 45 min.

P. f. 68-69 °C.

HPLC: ee = 0%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano /*i*-PrOH 70:30; 1 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (S)-**99**  $t_R$  = 23.6 min, (R)-**99**  $t_R$  = 27.9 min].

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.59 (dd, 1H,  $J$  = 0.9, 3.5 Hz, tiofeno), 7.54 (dd, 1H,  $J$  = 1.1, 4.9 Hz, tiofeno), 7.05 (dd, 1H,  $J$  = 3.8, 4.7 Hz, tiofeno), 6.65 (dt, 1H,  $J$  = 7.3, 15.2 Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 6.23 (d, 1H,  $J$  = 14.7 Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 5.13 (sa, 1H, NH), 3.30-3.21 (m, 1H,  $\text{H}_\delta$ ), 3.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.37-2.38 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.81-1.75 (m, 1H, CH isopropilo), 0.85 (d, 3H,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$  isopropilo), 0.81 (d, 3H,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$  isopropilo).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.0, 142.2, 140.3, 131.8, 127.2, 123.6, 58.9, 37.3, 35.7, 35.2, 30.7, 18.8, 17.7.



## 4.6.2 Reacción de Mannich viníloga catalítica asimétrica con dienos cíclicos

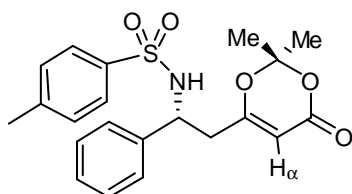
### 4.6.2.1 Síntesis de derivados $\delta$ -amino- $\beta$ -cetoésteres

#### Procedimiento general

Este procedimiento es similar al procedimiento general y las temperaturas de reacción, el eluyente y el tiempo se indican en cada caso.

Una disolución del complejo  $[4\cdot\text{CuBr}]$  ( $5.6\cdot 10^{-3}$  mmol) y  $\text{AgClO}_4$  anhidro (2.2 mg, 0.011 mmol) en 0.6 mL de diclorometano se agita a temperatura ambiente y en ausencia de luz durante dos horas bajo atmósfera de argón. Se añade de forma secuencial una disolución de la imina (0.11 mmol) disuelto en 0.5 mL de diclorometano y tras cinco minutos otra disolución del correspondiente silil enol éter (0.22-0.44 mmol) en 0.5 mL de diclorometano. La reacción se mantiene a temperatura ambiente hasta completa desaparición del material de partida (seguimiento mediante cromatografía en capa fina). Una vez consumido el material de partida, la reacción se filtra sobre Celita<sup>®</sup>, se arrastra con 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna. El eluyente se indica en cada caso.

#### (*R*)-6-[2-Fenil-2-(4-metilfenilsulfonamido)etil]-2,2-dimetil-4*H*-1,3-diox-4-ona (100)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **6** (28 mg, 0.11 mmol) y el silil dienol éter cíclico **70** (61 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **100** como un sólido blanco;

rendimiento: 33 mg (75%). Tiempo de reacción: 2 horas.

P.f. 141-142 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -21$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

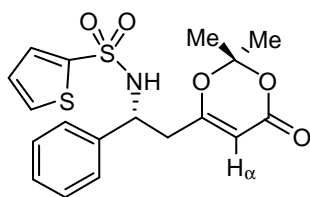
HPLC: ee = 53%. Daicel Chiralpak IA [*n*-hexano:3*i*-PrOH 90:10; 0.6 mL/min; 254 nm; tiempo de retención: (*R*)-**100**  $t_R$  = 54.9 min , (*S*)-**100**  $t_R$  = 61.3 min].

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.48 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.12-7.00 (m, 7H, Ar), 5.83 (da,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, NH), 5.18 (s, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 4.54 (c,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, CH), 2.74 (dd,  $J$  = 8.1, 14.5 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.60 (dd,  $J$  = 6.8, 14.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -pTol), 1.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.0, 161.0, 143.2, 138.7, 137.3, 129.3, 128.6, 127.9, 126.8, 126.4, 126.3, 07.0, 95.7, 55.3, 41.3, 25.1, 24.7, 21.3.

EMAR (ESI+): 424.1171 ( $\text{M}^+$ +Na, 74%), 402.1372 ( $\text{M}^+$ +H, 9%).

**(R)-6-[2-Fenil-2-(2-tienilsulfonamido)etil]-2,2-dimetil-4H-1,3-diox-4-ona (101)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **11** (28 mg, 0.11 mmol) y el silil diénol éter cíclico **70** (61 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **101** como un sólido blanco; rendimiento: 36 mg (88%),

P.f. 110-112 °C. Tiempo de reacción: 30 min.

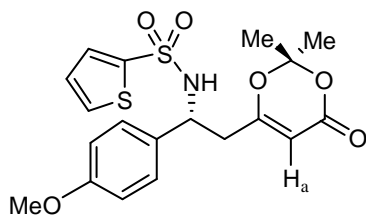
$[\alpha]_D^{20} = -15$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

HPLC: ee = 60%. Daicel Chiralpak IA [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 0.6 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (R)-**101**  $t_R$  = 35.1 min, (S)-**101**  $t_R$  = 38.6 min].

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.42 (dd, 1H,  $J$  = 1.2, 4.9 Hz, 1H, tiofeno), 7.30 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 4.0 Hz, tiofeno), 7.20-7.18 (m, 3H, Ar), 7.09-7.06 (m, 2H, Ar), 6.48 (dd, 1H,  $J$  = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 5.69 (da, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, NH), 5.22 (s, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 2.62 (dd, 1H,  $J$  = 7.1, 15.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.53 (dd, 1H,  $J$  = 8.4, 14.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.8, 161.0, 141.2, 138.4, 132.4, 132.0, 128.8, 128.3, 127.1, 126.3, 107.1, 85.8, 55.6, 41.1, 25.2, 24.8.

EMAR (ESI+): 394.0778 ( $\text{M}^+$ +H, 18 %), 336.0368 (100 %).

**(R)-6-[2-(4-Metoxifenil)-2-(2-tienilsulfonamido)etil]-2,2-dimetil-4H-1,3-diox-4-ona (102)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **23** (28 mg, 0.11 mmol) y el silil diénol éter cíclico **70** (61 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **102** como un sólido blanco; rendimiento: 34 mg (71%). Tiempo

de reacción: 45 min.

P.f. 117-119 °C.

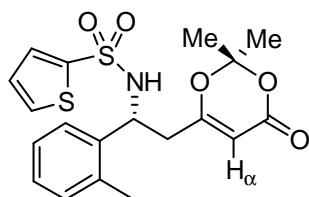
$[\alpha]_D^{20} = -7$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee = 67%. Daicel Chiralpak OD [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 1 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (*R*)-**102**  $t_R$  = 34.9 min., (*S*)-**102**  $t_R$  = 53.3 min].

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.45 (dd, 1H, *J* = 0.8, 4.9 Hz, tiofeno), 7.33 (dd, 1H, *J* = 0.8, 3.5 Hz, tiofeno), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 6.89 (dd, 1H, *J* = 3.8, 4.9 Hz, tiofeno), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 5.43 (da, 1H, *J* = 7.4 Hz, tiofeno), 5.17 (s, 1H, H<sub>α</sub>), 4.71 - 4.63 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.80 (dd, 1H, *J* = 7.7, 14.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.65 (dd, 1H, *J* = 7.3, 14.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.63 (s, 3H, Me), 1.55 (s, 3H, Me).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.9, 160.8, 159.4, 141.3, 132.3, 131.9, 130.4, 127.6, 127.1, 114.1, 107.0, 95.7, 55.2, 55.1, 41.2, 25.1, 24.8.

EMAR (ESI+): 424.0882 (M<sup>+</sup>+H, 7 %).

**(R)-6-[2-(2-Metilfenil)-2-(2-tienilsulfonamido)etil]-2,2-dimetil-4H-1,3-diox-4-ona (103)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **25** (28 mg, 0.11 mmol) y el silil diénol éter cíclico **70** (61 mg, 0.33 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1), al compuesto **103** como un sólido blanco; rendimiento:

27 mg (61%). Tiempo de reacción: 45 min.

P.f. 91-93 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -19$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

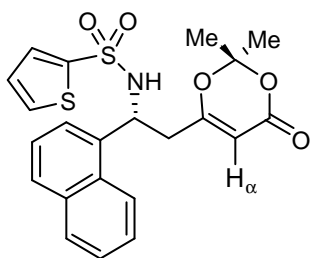
HPLC: ee = 50%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 70:30; 1 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (*R*)-**103**  $t_R$  = 66.2 min, (*S*)-**103**  $t_R$  = 96.9 min (*S*)].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (dd, 1H, *J* = 1.2, 4.9 Hz, tiofeno), 7.22 - 7.21 (m, 1H, Ar), 7.05 - 6.96 (m, 4H), 6.77 (dd, 1H, *J* = 3.8, 4.9 Hz, tiofeno), 5.92 (da, 1H, *J* = 8.0 Hz, NH), 5.23 (s, 1H, H<sub>α</sub>), 5.00 (c, 1H, *J* = 8.4 Hz, CH), 2.69 (dd, 1H, *J* = 8.8, 14.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.57 (dd, 1H, *J* = 6.3, 14.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.21 (s, 3H, Me *o*-tol), 1.64 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.1, 161.2, 141.1, 136.6, 134.6, 132.0, 131.8, 130.6, 127.9, 127.0, 126.6, 125.3, 107.1, 95.6, 51.2, 40.8, 25.2, 24.5, 18.9.

EMAR (ESI+): 407.0873 (*M*<sup>+</sup>+H, 24 %), 366.0770 (100%), 274.1490 (73%).

**(*R*)-6-[2-(1-Naftil)-2-(2-tienilsulfonamido)etil]-2,2-dimetil-4*H*-1,3-diox-4-ona**  
**(104)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **26** (28 mg, 0.11 mmol) y el silil diénol éter cíclico **70** (61 mg, 0.33 mmol) condujo tras purificación cromatográfica (*n*-hexano: AcOEt, 3:1) al compuesto **104** como un sólido blanco; rendimiento: 36 mg (75%). Tiempo de reacción: 30 min.

P. f. 84-86 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -28$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee = 90%. Daicel Chiralpak OD [*n*-hexano:*i*-PrOH 80:20; 1 mL/min; 254 nm; tiempos de retención: (*R*)-**104**  $t_R$  = 15.2 min, (*S*)-**104**  $t_R$  = 22.1 min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.54-7.45 (m, 2H, Ar), 7.16 (dd, 1H, *J* = 1.3, 3.6 Hz, tiofeno), 6.65 (dd, 1H, *J* = 4.2, 5.0 Hz, tiofeno), 6.20 (da, 2H, *J* = 8.2 Hz, NH), 5.66

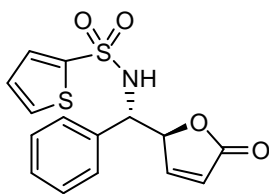
(c,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CH), 5.29 (s, 1H,  $H_a$ ), 2.88 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $CH_2$ ), 1.68 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.47 (s, 3H,  $CH_3$ ).

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 167.2, 161.2, 140.9, 134.2, 133.7, 132.2, 131.8, 130.0, 129.0, 128.7, 126.8, 126.7, 125.9, 125.1, 123.7, 121.8, 107.2, 95.6, 51.0, 41.1, 28.8, 24.9.

EMAR (FAB+): 444.0939 ( $M^+ + H$ , 51%).

#### 4.6.2.2. Síntesis de 5-aminoalquil-(5H)-furanonas quirales

##### (R)-5-[(S)-Fenil-(2-tienilsulfonamido)metil]furan-2(5H)-ona (105)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **11** (27 mg, 0.11 mmol) y 1-trimetilsiloxifurano **71** (36  $\mu$ L, 0.22 mmol) condujo tras purificación cromatográfica ( $CH_2Cl_2$ -EtOAc 70:1), al compuesto **105** como un sólido blanco; rendimiento: 36 mg (88%). Tiempo

de reacción: 7 horas.

P.f. 165-166  $^{\circ}C$ .

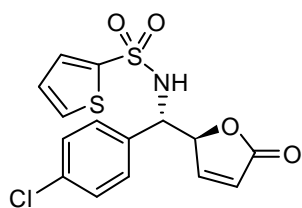
$[\alpha]_D^{20} = +15$  (c 1,  $CHCl_3$ ).

HPLC: ee = 88%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 70:30; 1 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: *anti*-(5*R*,*S*)-**105**  $t_R = 31.6$  min, *anti*-(5*S*,*R*)-**105**  $t_R = 46.5$  min]. El producto *anti*-**105** se obtuvo con un 99% ee por recristalización en  $CH_2Cl_2$ /*n*-hexano a partir de una muestra de 88% ee.

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.45 (dd, 1H,  $J = 1.4, 5.0$  Hz, tiofeno), 7.39 (dd, 1H,  $J = 1.5, 5.8$  Hz, tiofeno), 7.37 (dd, 1H,  $J = 1.4, 3.8$  Hz, tiofeno), 7.25-7.22 (m, 3H, Ph), 7.21-7.16 (m, 2H, Ph), 6.90 (dd, 1H,  $J = 3.7, 4.9$  Hz), 6.18 (dd, 1H,  $J = 2.0, 5.8$  Hz), 5.63 (da, 1H,  $J = 8.0$  Hz, NH), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.73-4.69 (dd, 1H,  $J = 4.1, 8.0$  Hz).

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 172.1, 153.2, 140.9, 135.8, 132.5, 132.2, 128.8, 128.7, 127.7, 127.2, 126.9, 123.5, 84.5, 59.1

Análisis Elemental: Calculado para  $C_{15}H_{13}NO_4S_2$ : C, 53.72; H, 3.91; N, 4.18. Encontrado: C, 53.08; H, 4.06; N, 4.09.

**(R)-5-[(S)-(4-Clorofenil)-(2-tienilsulfonamido)metil]furan-2(5H)-ona (106)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **58** (31 mg, 0.11 mmol) y 1-trimetilsiloxifurano **71** (36  $\mu$ L, 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOAc 50:1), al compuesto **106** como un sólido blanco; rendimiento: 35 mg (87%). Tiempo de reacción: 6 horas.

P. f. 97-99  $^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

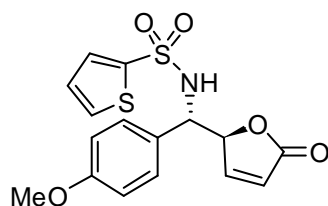
HPLC: ee = 90%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano:*i*-PrOH 60:40; 0.7 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: *anti*-(5*R*,*S*)-**106**  $t_{\text{R}}$  = 39.3 min, *anti*-(5*S*,*R*)-**106**  $t_{\text{R}}$  = 46.9 min].

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.40 (dd, 1H,  $J$  = 1.2, 5.0 Hz, tiofeno), 7.34 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 5.7 Hz, tiofeno), 7.30 (dd, 1H,  $J$  = 1.2, 3.8 Hz, tiofeno), 7.14 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz, Ar), 7.09 (d, 2H,  $J$  = 8.3 Hz, Ar), 6.84 (dd, 1H,  $J$  = 3.8, 5.0 Hz), 6.15 (dd,  $J$  = 1.7, 5.7 Hz, 1H), 6.02 (da,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.69 (dd, 1H,  $J$  = 3.5, 8.5 Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.4, 153.2, 140.9, 134.5, 132.4, 132.2, 128.9, 128.5, 127.2, 123.6, 84.8, 58.2.

EM-ESI $^{+}$  ( $m/z$ ): 392 (100,  $\text{M}^{+} + \text{Na}$ ), 286 (30), 207 (31), 147 (46).

EMAR (electrospray+): ( $m/z$ ): Calculado para  $(\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNNaO}_4\text{S}_2)[\text{M}]^{+}$  391.9794, encontrado 391.9777.

**(R)-5-[(S)-(4-Metoxifenil)-(2-tienilsulfonamido)metil]furan-2(5H)-ona (107)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **23** (31 mg, 0.11 mmol) y 1-trimetilsiloxifurano **71** (36  $\mu$ L, 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt 50:1), al compuesto **107** como un sólido blanco; rendimiento: 32 mg (79%). Tiempo de reacción: 8

horas.

P.f. 70-72 °C

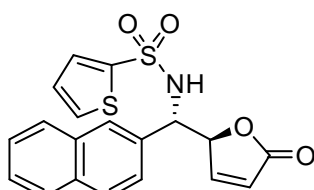
$[\alpha]_D^{20} = +17$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

HPLC: ee = 94%. Daicel Chiralcel OD [*n*-hexano:*i*-PrOH 98:02; 0.7 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: *anti*-(5*R*,*S*)-**107**  $t_R$  = 19.7 min, *anti*-(5*S*,*R*)-**107**  $t_R$  = 22.7 min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.50 (dd, 1H, *J* = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.39 (dd, 1H, *J* = 1.3, 3.7 Hz, tiofeno), 7.36 (dd, 1H, *J* = 1.5, 5.7 Hz, 1H), 7.09 (dt, 2H, *J* = 2.2, 8.8 Hz, Ar), 6.95 (dd, 1H, *J* = 3.8, 4.9 Hz, tiofeno), 6.77 (dt, 2H, *J* = 2.2, 8.8 Hz), 6.17 (dd, 1H, *J* = 1.9, 5.7 Hz, ), 5.23 (ddd, 1H, *J* = 1.7, 4.0, 5.9 Hz), 5.19 (da, 1H, *J* = 7.0 Hz, NH), 4.61 (dd, 1H, *J* = 4.1, 7.0 Hz, ), 3.77 (s, 3H, OMe).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.5, 159.1, 153.0, 141.0, 132.1, 131.8, 128.1, 127.3, 126.9, 122.9, 114.0, 84.8, 58.5, 55.0.

**(*R*)-5-[(*S*)-(2-Naftil)-(2-tienilsulfonamido)metil]furan-2(*5H*)-ona (**108**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **27** (33 mg, 0.11 mmol) y el 1-trimetilsiloxifurano **71** (36 µL, 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt 70:1), al compuesto **108** como un sólido blanco;

rendimiento: 36 mg (84%). Tiempo de reacción: 8 horas.

P. f. 97-98 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +31$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

HPLC: ee = 89%. Daicel Chiralpak AS-H [*n*-hexano/*i*-PrOH 50:50; 0.7 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: *anti*-(5*S*,*R*)-**108**  $t_R$  = 34.8 min, *anti*-(5*R*,*S*)-**108**  $t_R$  = 42.9 min].

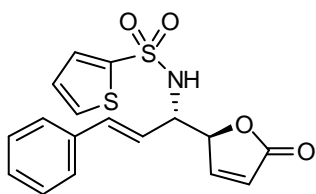
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.79-7.70 (m, 3H, Ar), 7.63 (s, 1H, Ar), 7.49-7.46 (m, 2H, Ar), 7.41 (dd, 1H, *J* = 1.5, 5.7 Hz, tiofeno), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H, *J* = 1.9, 8.5 Hz, Ar), 6.78 (dd, 1H, *J* = 3.9, 5.1 Hz, tiofeno), 6.17 (dd, 1H, *J* = 2.0, 5.7 Hz), 5.80 (da, 1H, *J* = 8.0 Hz, NH), 5.36-5.34 (m, 1H), 4.90 (dd, 1H, *J* = 2.9, 8.0 Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.2, 153.3, 140.9, 133.1, 133.0, 132.9, 132.5, 132.2, 132.1, 128.8, 128.0, 127.6, 127.1, 126.7, 126.6, 124.2, 123.5, 84.8, 59.1.

EM (electrospray+)  $m/z$ : 408 ( $M^+ + \text{Na}$ ), 302 (100), 223 (26), 147 (21).

EMAR (electrospray+): Calculado para  $(\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4\text{S}_2)[M + \text{Na}]^+$  408.0340, encontrado 408.0318.

**(R)-5-[(S)-3(Fenil)-1-(2-tienilsulfonamido)-2-propenil]furan-2(5H)-ona (109)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la imina **30** (31 mg, 0.11 mmol) y el 1-trimetilsililoxifurano **71** (36  $\mu\text{L}$ , 0.22 mmol) condujo, tras purificación cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOAc 70:1), al compuesto **109** como un sólido blanco;

rendimiento: 34 mg (87%). Tiempo de reacción: 9 horas.

P. f. 95-97  $^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_D^{20} = +69$  (c 0.15,  $\text{CHCl}_3$ ), para una muestra de **109** de 99% ee.

HPLC: ee = 95%. Daicel Chiralcel OD [ $n$ -hexano/ $i$ -PrOH 60:40; 0.7 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: *anti*-(5*S*,*R*)-**109**  $t_R$  = 19.5 min, *anti*-(5*R*,*S*)-**109**  $t_R$  = 22.5 min]. El producto *anti*-**109** se obtuvo de forma enantiopura (ee > 99%) por recristalización en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $n$ -hexano a partir de una muestra de 95% ee.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.60 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 3.8 Hz, tiofeno), 7.54 (dd, 1H,  $J$  = 1.3, 5.0 Hz, tiofeno), 7.47 (dd, 1H,  $J$  = 1.5, 5.9 Hz, tiofeno), 7.29-7.26 (m, 3H, Ar), 7.21-7.18 (m, 2H, Ar), 7.02 (dd,  $J$  = 3.8, 4.9 Hz, 1H), 6.34 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 6.24 (dd,  $J$  = 1.9, 5.8 Hz, 1H), 6.00 (dd, 1H,  $J$  = 7.4, 15.9 Hz), 5.20-5.18 (m, 1H), 5.07 (da, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, NH), 4.40 (ddt, 1H,  $J$  = 0.7, 3.1, 8.3 Hz, CH).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.2, 153.0, 141.2, 135.2, 134.0, 132.6, 132.3, 131.8, 128.7, 128.6, 126.6, 123.6, 122.0, 84.3, 56.9.

EM (electrospray+)  $m/z$ : 384 (89,  $M^+ + \text{Na}$ ), 278 (32), 199 (100), 181 (63).

EMAR (electrospray+): Calculado para  $(\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4\text{S}_2)[M + \text{Na}]^+$  384.0340, encontrado 384.0319.

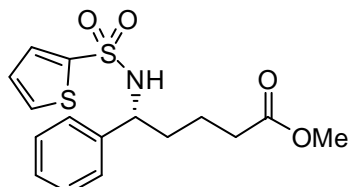


### 4.6.3 Hidrogenación de los productos Mannich viníloga

#### Procedimiento general para la hidrogenación de los aductos vinílogos Mannich

Sobre una suspensión del aducto vinílogo Mannich (0.35 mmol) y Pd/C (10% en peso, 3.7 mg, 0.035 mmol) en MeOH (10 mL) se burbujea hidrógeno durante diez minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm, globo de H<sub>2</sub>) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtra sobre Celita® y ésta se lava con AcOEt (5 mL). El conjunto de filtrados se concentra a sequedad, obteniéndose los correspondientes productos puros por <sup>1</sup>H RMN.

#### (R)-5-Fenil-5-(2-tienilsulfonamido)pentanoato de metilo (110)



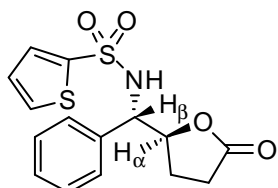
Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **82** (125 mg, 0.35 mmol) se transformó en el producto **110**, que se obtuvo como un sólido amarillo claro; rendimiento: 125 mg, (99%).  
P. f. 80-82 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -6$  (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43 (dd, 1H, *J* = 1.3, 4.9 Hz, tiofeno), 7.33 (dd, 1H, *J* = 1.2, 3.7 Hz, tiofeno), 7.20 - 7.18 (m, 3H, Ar), 7.07 - 7.04 (m, 2H, Ar), 6.88 (dd, 1H, *J* = 3.7, 4.9 Hz, tiofeno), 5.14 (da, 1H, *J* = 7.1 Hz, NH), 4.35 (c, *J* = 7.1 Hz, CH), 3.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (t, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub> α-COOMe), 1.86 - 1.47 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.5, 148.9, 140.3, 132.2, 131.6, 128.6, 127.7, 127.6, 126.3, 58.4, 51.6, 36.7, 33.2, 21.2.

EM (FAB+) *m/z*: 354.0 (M<sup>+</sup>+H, 100%), , 307.0 (67%), 251.9 (83%).

**(R)-5-[(S)-Fenil-(2-tienilsulfonamido)metil]furan-2(5H)-ona (113)**

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **105** (125 mg, 0.35 mmol) se transformó en el producto **113**, que se obtuvo como un sólido blanco; rendimiento: 125 mg, (99%).

P. f. 80-82 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -6$  (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40 (dd, 1H, J= 0.9, 4.9 Hz, tiofeno), 7.30 (dd, 1H, J= 1.4, 3.7 Hz, tiofeno), 7.22 - 7.18 (m, 3H, Ar), 7.16 - 7.11 (m, 2H, Ar), 6.83 (dd, J= 3.8, 4.9 Hz, tiofeno), 5.67 (t, 1H, J= 8.7 Hz, NH), 4.70 - 4.64 (m, 1H, H<sub>B</sub>), 4.49 (dd, 1H, J= 3.6, 8.1 Hz, H<sub>A</sub>), 2.57 - 2.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub> α-CO), 2.34 - 2.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

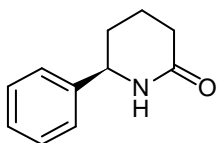
<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 176.4, 140.9, 136.5, 132.1, 132.5, 128.7, 128.3, 127.1, 127.0, 82.2, 82.1, 61.0, 28.2, 24.6.

#### 4.6.4 Eliminación del grupo 2-tienilsulfonilo de los aductos vinílogos Mannich

##### Viníloga

##### Procedimiento general para la desprotección de los aductos vinílogos Mannich

La eliminación del grupo 2-tienilsulfonilo de los aductos vinílogos Mannich se llevó a cabo de forma similar a como se describe para la desprotección de los aductos Mannich, excepto en el caso del compuesto **114** donde la calefacción fue sustituida por sonicación.

**(R)-6-Fenilperidin-2-ona (111)**<sup>216,217</sup>

Siguiendo el procedimiento general para la eliminación del grupo 2-tienilsulfonilo, una mezcla del producto **110** (100 mg, 0.57 mmol) y Mg (virutas, 137 mg, 5.7 mmol) en metanol seco (5 mL) se agita durante 12 horas a 60 °C. Tras enfriar, se elimina el disolvente a presión reducida, se redisuelve el sólido en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y se mantiene en agitación durante 15 min con una disolución de NaOH (10%, 10 mL). Se sepan las fases y la fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL). El conjunto de las fases orgánicas se concentran a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt 10:1), obteniéndose la  $\gamma$ -lactama **111** como un sólido amarillo con 83% ee; rendimiento: 46 mg (93%). La recristalización de la muestra de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexano condujo al producto con 92% ee.

P. f. 115-116 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +43$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>) para una muestra de 92% ee. Lit.<sup>215</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +58.2$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

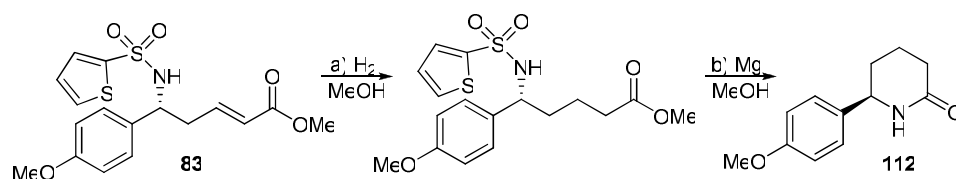
HPLC: ee = 92%. Daicel Chiralpak IA [*n*-hexano:*i*-PrOH 90:10; 0.7 mL/min; 245 nm; tiempos de retención: (*R*)-**111**  $t_R = 26.1$  min, (*S*)-**111**  $t_R = 30.3$  min].

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.40-7.12 (m, 5H, Ar), 5.90 (sa, 1H, NH), 4.47 (dd, 1H,  $J = 4.6, 8.8$  Hz, CH), 2.40-2.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.04 (m, 1H, CH), 1.90-1.51 (m, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 172.5, 142.7, 127.9, 128.7, 126.1, 57.5, 32.1, 31.3, 19.5.

215. Davis, F. A.; Scewcsyk, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5951.

216. Shechter, H.; Kira, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3087.

**(R)-6-(4-Metoxifenil)piperidin-2-ona (112)**<sup>218</sup>

a) Siguiendo el procedimiento general para la hidrogenación de compuestos  $\alpha$ -B insaturados, la reacción del compuesto **83** (100 mg, 0.26 mmol) en presencia de Pd-C-10% en peso (13.8 mg, 0.13 mmol) conduce al compuesto hidrogenado como un sólido amarillo claro; rendimiento: 125 mg (99%). El compuesto hidrogenado resultante se sometió a la reacción de desprotección sin necesidad de purificación.

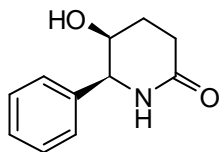
b) Una mezcla de el compuesto previamente hidrogenado (100 mg, 0.49 mmo) y Mg (virutas, 117 mg, 4.8 mmol) en metanol seco (5 mL) se agita durante 14 horas a 75°C. Tras enfriar, se elimina el disolvente a presión reducida, se redissuelve el sólido en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se mantiene en agitación durante 15 min con una disolución de NaOH (10%, 10 mL). Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL). El conjunto de las fases orgánicas se concentran a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt 10:1), obteniéndose la  $\gamma$ -lactama **112** como un sólido amarillo; rendimiento: 46 mg (87%). La recristalización de la muestra de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -hexano condujo al producto con 92% ee. P. f. 134-136 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +58$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ) para una muestra de 95% ee. Lit.<sup>217</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +60.2$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.21 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz, Ar), 6.89 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz, Ar), 5.90 (sa, 1H, NH), 4.49 (dd, 1H,  $J = 4.2, 9.0$  Hz, -CH-), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.47-2.39 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.09-1.59 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.3, 159.3, 134.5, 127.3, 114.2, 57.3, 55.3, 32.2, 31.2, 19.7.

217. Stephane, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Pierre, G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2473.

**(5S, 6S)-5-Hidroxi-6-fenilpiperidin-2-ona (114)**<sup>219</sup>

Seguendo el procedimiento general para la desprotección de los productos vinílogos, una disolución del producto **113** (100 mg, 0.30 mmol) y Mg (virutas, 72 mg, 3.0 mmol) en metanol seco (5 mL) se mantuvo bajo sonicación durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras evaporar el disolvente, el crudo de reacción se mantuvo en agitación durante 20 min. en una mezcla NH<sub>4</sub>Cl sat. (5 mL) y AcOEt (10 mL). Se extrajo la fase orgánica y la acuosa se lavó con AcOEt (2 x 5 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna del crudo de reacción AcOEt condujo a la  $\gamma$ -hidroxi- $\delta$ -lactama **114** como un sólido (38 mg, 68%).

$[\alpha]_D^{20} = +38$  (c 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Lit.<sup>218</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +32.48$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.42-7.28 (m, 5H, Ar), 5.97 (sa, 1H, NH), 4.63 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.67 (ddd,  $J = 18.0, 11.5, 6.5$  Hz, 1H), 2.34 (ddd, 1H,  $J = 18.0, 6.25, 2.96$  Hz), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 2H).

218. Yoon, Y.-J.; Joo, J.-E.; Lee, K.-Y.; Kim, Y.-H.; Oh, C.-Y.; Ham, W.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 739. 217. Stephane, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Pierre, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2473.



Hasta el momento de redactar esta memoria, los resultados aquí descritos han dado lugar a las siguientes publicaciones:

- Salvador González, A.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. "Copper(I)-Fesulphos Lewis Acid Catalysts for Enantioselective Mannich-Type Reaction of *N*-Sulfonyl Imines". *Org. Lett.* **2006**, 8(14), 2977-2980.
- Salvador González, A.; Gómez Arrayás, R.; Rodríguez Rivero, M.; Carretero, J. C. "Catalytic Asymmetric Vinylogous Mannich Reaction of *N*-(2-Thienyl)sulfonylimines". *Org. Lett.* **2008**, 10(19), 4335-4337.